医療機器レギュラトリーサイエンスガイドブック

改訂第2版：平成24年11月

医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）
日本医療機器産業連合会

目　次

はじめに 1
１. 医療機器レギュラトリーサイエンス概論 2
１．１　医療機器におけるレギュラトリーサイエンス 2
１．１．１　医療手技と医療機器 2
１．１．２　医療倫理と医療機器 3
１．１．３　日本で確立すべき医療機器のレギュラトリーサイエンス 4
１．２　レギュラトリーサイエンスの導入と期待される効果 6
１．３　リスク・ベネフィットの考え方 7
１．４　海外の取り組み 8
１．４．１　米国 FDA の審査とリスク・ベネフィットの考え方 8
１．４．２　欧州の審査とリスク・ベネフィットの考え方 13
２. 医療機器開発とレギュラトリーサイエンス 19
２．１　医療機器の分類 19
２．２　医療機器開発のプロセス 20
２．２．１　新医療機器の開発 21
２．２．２　医療機器の改良改善 25
２．２．３　医療機器の設計管理 26
２．２．４　医療機器のリスクマネジメント 26
２．２．５　耐用期間 27
２．３　レギュラトリーサイエンスへの取り組み 28
２．３．１　データ収集 29
２．３．２　治験の設定 33
２．４　次世代医療機器ガイドライン事業 33
２．４．１　開発ガイドライン／評価指標とは 34
２．４．２　開発ガイドライン／評価指標の活用法 37
２．４．３　開発ガイドライン／評価指標の策定手順 38
２．４．４　ガイドラインの成功事例 40
２．４．５　国際標準(ISO/IEC)化 40
２．５　医療機器の特性に応じた考え方と事例 41

２．５．１　直接作用型医療機器とその評価 42
２．５．１－１　迷走神経刺激装置(VNS)の薬事承認取得までの経緯から見た RS の重要性 42
２．５．１－２　長寿命型人工関節（AQUALA®）開発の成功例に見るレギュラトリーサイエンスの観点からの医療機器開発のポイント 49
２．５．２　間接作用型医療機器とその評価 50
２．５．２－１手術用ナビゲーション装置 50
２．５．３　評価方法の提案　直接作用型か間接作用型か 52
２．５．４　コンビネーション製品 53
２．６　PMDAの相談業務 57
3. 販売後のレギュラトリーサイエンス 58
３．１　トレーニング 58
３．２　販売後の安全管理と調査 59
4. 医療機器に係わる法令と規格 61
４．１　安全規格の体系 61
４．２　参照通知及び規格の詳細 61
４．２．１　日本国内通知類 62
４．２．２　国際規格 63
第4期 METIS　戦略会議「革新的医療機器とレギュラトリーサイエンス」 委員名簿 68

はじめに

医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）では、これまで医療機器産業ビジョン、新医療機器・医療技術産業ビジョンに関する積極的な提言、重点分野の策定と推進などを実施し、我が国における革新的な医療機器・医療技術開発・実用化に関わる様々な戦略の検討、インフラの整備等を推進してきた。METIS第4期においては革新的医療機器の実用化推進・医療機器産業の基盤整備を目指した活動を行ってきた。革新的医療機器の早期実用化を促進するためには、新規技術の研究開発と並行した医療機器の承認の指標となる安全性と有効性の評価手法の科学的な整備が不可欠である。

レギュラトリーサイエンスとは、「実用化と普及のために必要となる、有効性と安全性と品質を評価するための科学的手法」と定義される。革新的医療機器・医療技術を社会へ新規技術を実装するための考察を行いつつ、基礎的段階から研究開発を進めることが、早期実用化には不可欠であり、医療技術の研究開発に携わる人材がレギュラトリーサイエンスに関する素養を有することは今後ますます重要になるものと考えられる。

METIS 戦略会議「革新的医療機器とレギュラトリーサイエンス」では、医療機器特有のレギュラトリーサイエンスのあり方について議論するとともに、国内外の状況の調査、レギュラトリーサイエンスに関するケーススタディを行ってきた。本「医療機器レギュラトリーサイエンスガイドブック」は初級レベルの産学の研究開発者を対象とした、新規医療機器の安全確保、開発期間短縮等の実務に役立てるための、レギュラトリーサイエンスのガイドを行うことを目的として編集されたものである。

医療機器のレギュラトリーサイエンスには、医薬品との共通部分もある。しかしながら医療機器は、臨床現場のニーズに基づく改良改善の研究開発が出発点となっていること、医師の操作方法、術者の手技が医療成績に影響を有すること、さまざまなリスクレベルを有する多様な医療機器が存在することなどから、医薬品とは全く異なる評価手法を適用すべき場合も多く存在する。本ガイドブックでは特に革新的医療機器に限定することなく、医療機器の研究開発実用化に必要となるレギュラトリーサイエンスに関する基本的考え方を、医療機器固有の問題を明らかにしつつ、ケーススタディ結果の活用などを行いながら基本事項を概説したものである。関係する法規・通知・規格についてはそれらをリストアップすることにとどめている。本ガイドブックは基本的な考え方を示したものであり、作業の詳細を示しているわけではなく、具体的な作業を規定する場合の基本的考え方を示したものと捉えていただきたい。また新規性の高い医療機器に関しては評価手法そのものを設計・提案する必要があり、そのような場合の考え方の道筋を示したものでもある。

１．医療機器レギュラトリーサイエンス概論

１．１　医療機器におけるレギュラトリーサイエンス

１．１．１　医療手技と医療機器

レギュラトリーサイエンスという言葉がカタカナで表現されているという事は日本の歴史的・文化的側面からは「存在しなかった概念」である事を示唆している。インターネットで検索すれば2万件以上がヒットするが、それらを比較すると未だ固定した概念が存在しない事が伺える。一方で以前から指摘されている「医薬品と医療機器の違い」に基づく概念の違いは容易に認識される。医療機器とはそもそも何であろうか。

医薬品は内科で使用され、医療機器は外科で使用されるという簡単な説明をした場合に、我々は「内と外」という対立または一対概念を有する事になる。医学における「内と外」の概念はそもそも中国医学の陰陽から来ている。そして漢方医薬を飲む事による内側からの治療に対峙する概念として膏薬や鍼灸などの外側から治療するという概念が生じる事となった。日本においても平安→安土・桃山時代にかけて前者は体療→本道、後者は創腫→外科と呼ばれるようになった[1)]。そしてヒポクラテス（紀元前460年頃！）の四体液説に基づく南蛮外科学が輸入される事となった。江戸時代に阿蘭陀から、明治時代からはドイツから医学を含む学問が輸入される様になった事は日本史に疎い者でも知っている事であろう。英語では内科・外科はそれぞれMedicine 、 Surgeryと呼ばれており、一見すると「内と外」という対立概念が存在しない様に伺える。西暦1000年頃、欧州各地の修道院で手術する部位の脱毛、浣腸、瀉血といった内科医が蔑んでいた作業を理髪師が行っていたが、次第に瀉血の為の静脈切開から結石除去やヘルニアの手術といった外科的な専門家の立場を獲得し、床屋外科として社会的地位を確立して行った[2)]。それは手を使う作業（アート）は仕事として低く見られていた事への逆説でもあろう。そして16世紀のヴェサリウスに始まる解剖学やアンブロワーズ・パレによる近代外科学（戦争における傷病者の外科治療は政治的要求でもあった）、そしてウィリアム・ハーヴェイによる血液循環の発見によって外科学は内科学と同等の地位を築く事になる。一神教の文化における上下関係は日本人には想像に難い概念であり、つまり内科と外科は「内と外」の対立という生優しい関係ではない長い歴史を有していた事となる。この蔑まれた「手技」こそ、外科学の真髄であり、医療機器と分離する事の出来ない医療行為である。

記録として登場する最初の医療機器は紀元前20世紀頃のハンムラビ法典に記載されている青銅のメスである（第218条）。実際にメソポタミア北部にあったアッシリアの都市ニネヴェではその他にも手術用のこぎりや穿孔ドリルが発見されている。これらの医療機器の効能・効果とは何であろうか。求められていたものは生存率の向上（「このメスを使って腫瘍を摘出すれば5年生存率が○％向上します」）と言った類のものではなく、機器の機能（切る、縫う）であった。火薬が欧州にもたらされ火器による銃創の治療は「有毒な火薬」を中和するために沸騰した油を注ぎ込んで焼灼していた16世紀に、パレが膏薬の発明と切断術において血管結紮を導入した事は医療機器の効能・効果によるものではなく、正に手技の発達であったと言える[3)]。さらに外科手術の治療効果の劇的向上は19世紀の麻酔法や消毒法の発見を待たなければならなかった。これらの客観的事実を考慮しなくても、我々は医師の「腕」が治療効果に大いに関係する事を経験的に認識している。

ISO 14971:2007「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」ではハザードは危険状態の存在によって危害へとつながると説明している。そしてリスクとは危険状態が発生する確率と危険状態が危害に至る確率を掛け合わせたものと危害の重大さの組み合わせであると定義している。換言すると医療機器の有するハザードはそれ自体がリスクではなく、危険状態の発生によってリスクへつながるわけである。この概念が医薬品と医療機器の決定的な違いである。上記の外科学の歴史からも明らかなように、医療機器は常に医療手技とのコンビネーションを考察しなければいけない。

【参考資料】

1） 富士川游、小川鼎三・校注：日本医学史綱要 1、2，平凡社，東京，1974，pp.40-102.

2） ルチャーノ・ステルペローネ、小川熙・訳：医学の歴史，原書房，東京，2009，pp.116-117.

3） W・J・ビショップ：外科の歴史，時空出版，東京，2005，pp.33-35，89-98.

１．１．２　医療倫理と医療機器

リスクとは確率～統計学に基づく概念であり、さらにリスクの対価であるベネフィットと対にして検証しなければいけない。経済学ですでに確立している様に、この概念はリスク低減だけではなく、ベネフィットとのバランスを考慮してリスク許容を判断するわけだが、医療行為におけるベネフィットとは何であろうか。医療機器の提供者（製造業者）、医療機器の使用者（医師）、医療機器の被使用者（患者）の三者におけるベネフィットは異なるものである。一方で、判断行為は閾値＝判断基準を求めたがるものである。ベリフィケーション、バリデーションという言葉がある。医療機器の開発において判断基準を法律、規格に求める事は通常行われるが、それらはリスク許容の判断基準を提供するものではない。特にバリデーションにおいては製造業者のリスクマネジメントに基づく開発基準が使用されているが、その際に検証されるベネフィットは医師と患者のベネフィットを反映しているであろうか。たとえば治験のデータを統計処理し、安全性・有効性を検証する行為はリスクマネジメントにおいて充分条件であり得るのだろうか。

患者が求めるものは「治癒」である。しかし医療機器を使用する医療手技の場合、100％の治癒は保証できない。それは個々の患者の状態に関連して「偶然」がもたらされるからである。ある治療において生存年数のグラフが10年を中心値とした正規分布であったとして、80歳の患者に対してインフォームド・コンセントで 10 年を「保証」する医師は多分いないと思われる。では母集団を年齢毎に層別解析をした場合、その標本数が全体を証明するに充分となるであろうか。10 年を中心値とした正規分布である事から、80歳前後の標本数は解析に耐え得ないと推定される。この正規分布データが治験から求められたものであるならば、80 歳の患者は適用外とすべきであろうか。この議論はもはや統計学によって「科学的に」解決できる命題ではなくなっている。

医薬品において副作用の発生率をリスクとした場合、治癒する確率のベネフィットとどの様にバランスを取るかは患者に求められている。しかし患者自身の合理性と能力が医師と患者の間で検証される事はほとんどなく、それらの情報が医師から一方的に提供される場合はパターナリズムに陥りやすいであろう。それは医師側に倫理的な問題があると考えるべきか、それとも患者側にも統計学を理解する責任があると提言すべきであるか。そもそも外科治療は統計的に患者母集団を全体として考えるものではなく、個人をどの様に扱うかというものである。個人の違いは全て結果の違いとなって現れる[1)]。

さらに近年は医学の発達により脳死判定、臓器移植や生殖医療の倫理問題が議論される様になった。医学の臨床現場においてはこれらに限らず医療倫理が常に問われている。しかし、医療行為を行う為に使用される医療機器について医療倫理が議論された事はあるだろうか。応用科学における判断基準は、工学系の科学技術としては規格などの設定へ代用させる事も可能であるが、医学の場合は倫理問題へ帰結する場合が多い。この「基準」のずれが「深い川」と呼ばれる医学と工学の断絶状態の原因なのではないだろうか。倫理とは判断基準がない場合の「基準」となる。医療倫理が医師と患者の間で問われている所に製造業者が科学技術の一方的なリスク＆ベネフィットを持ち込む事により、新たな倫理問題を発生させるケースが増えて来た。血液透析における患者選別、生命維持装置による植物状態、またはインプラント機器の抜去と言った新たな倫理問題は開発過程において検討されたのであろうか。生命を救う、機能を回復するというベネフィットだけではリスクマネジメントが成立しなくなっている。医療機器の発達による医療倫理を積極的に議論する医工連携の場が望まれる。

【参考資料】

1）マイケル・カプラン、エレン・カプラン：確率の科学史，朝日新聞社，東京，2007，pp.203-239.

１．１．３　日本で確立すべき医療機器のレギュラトリーサイエンス

（1）医療機器レギュラトリーサイエンスの特徴

レギュラトリーサイエンス（Regulatory Science、RS）とは「実用化と普及のために必要となる、有効性と安全性と品質を評価するための科学的手法」と定義される。医療機器開発においてはその有効性と安全性を確認するためには主として①工学システムとしての基本性能と安全性を確認するための工学的側面と、医療技術としての有効性・安全性を確認するための医学的側面がある。レギュラトリーサイエンスとは「リスク・ベネフィットバランスと社会的要請から行う総合判断（薬事 regulatory affairs 承認）の基盤」となるものである。総合判断にはこのように時代背景・文化も含めた社会的要因から総合的に行われるものであることから、総合判断のための基準を RS が与えるものではない。総合判断の基盤となる医療機器の有効性・安全性を、その時代における科学的知識を用いて経済的な観点も考慮した科学的な方法論が RS である。薬事審査に利用できる評価の方法論、すなわちいかなる既存の国際規格に示されている手法を選択すべきなのか、あるいは評価法そのものが存在しない場合には、新規のいかなる評価手法を開発するのかといった課題を考える上での方法論であるといえる。

医薬品開発においては、有効成分となる化学物質が特定された後の開発プロセスでは、ある確立された方向性で、安全性の確認、有効性の確認などを実施することで系統的に薬事法上求められるデータを収集することが一般的には可能である。一方医療機器においては

1）研究開発は主として臨床現場で行われ、継続的な改良改善を前提として研究開発がおこなわれる。この点は「医薬品は研究室（laboratory）を出発点として開発されるが、医療機器は臨床現場を出発点として開発が進められる。」という象徴的な表現される所以である。

2）メス・鉗子などの手術用機器から、補助人工心臓、ペースメーカなどの複雑な電気機械システムまで存在し、またそれらがヒトに対して及ぼす影響の大きさも様々であり、安全性・有効性の評価指標がさまざまである。機器やリスク分類毎に異なる承認・認証基準があり、医薬品に見られるような

治験に対する明確なフェーズを規定することが困難である。

3）医療機器は医師により使用されて初めてその機能を発揮するため、その機能の実現には医師がその利用技術を習得しなければならない。

といった特徴を有しているため、安全性・有効性の評価という目的は同一であるが、医薬品とは異なるアプローチが必要となる。

（2）革新的医療機器開発に対するレギュラトリーサイエンス

革新的医療機器はその機能の実現手法、またその機能が既存の医療機器とは異なることから、その機能の合理的な評価手法、ならびに医師の利用技術も含めた安全性評価の手法が未知であり、医療機器の承認を受けるためには、技術開発とともにその評価手法の開発も並行して行うことが求められる。技術を開発して基礎的な性能評価データを取得した後に評価手法を開発したのでは、それまで収集したデータを活用することが難しい場合もあり、開発の効率化という観点からは望ましくない。一方、未知の技術であることから個別の医療機器に対して具体的な評価手法を規定することは困難であり、評価手法を構築するにあったっての基本的な考え方を体系化してまとめておくことが有効であると考えられる。言い方を変えれば科学論文を書く場合に、研究結果を得るための使用する下記などの情報と実験方法を示す“Materials and Method”、という項目を記述するが、この方法には暗黙の考え方があり科学論文を書くための共通認識が出来上がっている。このような評価の”Materials and Methods”を書くための共通的な事項を明らかにすることが重要である。このような観点での方法論が未整備であることから図 1.1.3-1 に示すように現状は、審査申請をしてから評価手法を検討することが多いため、追加データを求められることも多く、審査の長期化・複雑化を招く一因ともなっている。これを METIS のこれまでの活動の中で推進されてきた「革新的医療機器の開発評価ガイドライン」の策定にみられるように、開発・評価の指標となるガイドラインを整備することで開発段階からその技術の評価手法を検討することで有効性・安全性の科学的な評価による開発の効率化が期待される。このような活動は米国の FDA（Food and Drug Administration）や欧州における審査体制にも学ぶべき点がある。

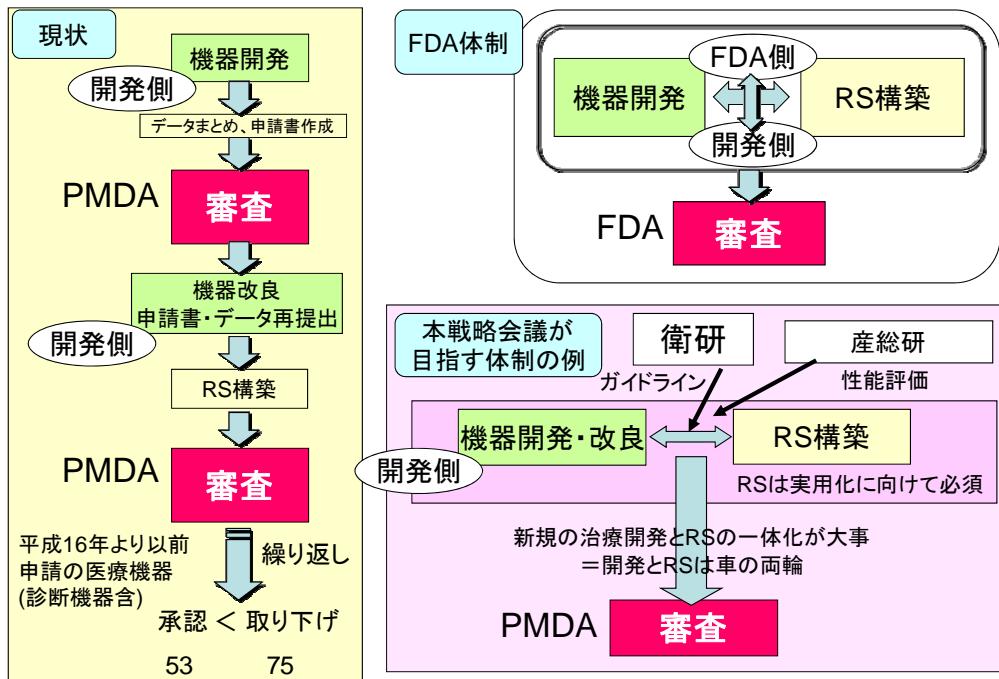



図 1.1.3-1 医療機器実用性のための RS 同時構築の必要性[1)]

【参考資料】

1) 平成 19 年度～平成 21 年度「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発／疾患動物を用いた新規治療機器の安全性・有効性評価手法の開発」(プロジェクトリーダー:村垣善浩;植松美幸、松岡厚子、伊関洋他)

(3) 医療機器開発者によるレギュラトリーサイエンスに関する基礎的素養の啓発の必要性

先端的医療機器開発における RS 構築の重要性を述べてきたが、RS 構築は既存の医療機器の開発改良の効率化にも有効である。医領機器産業は成長産業として期待されており、我が国の優れた工業技術を活用できる分野されている。このことから高い技術を有する中小企業の新規参入が期待されているが、医療機器開発における有効性・安全性評価に関する基本的な知識を啓発することは、新規参入のための障壁を軽減するためにも医療機器開発のための RS を体系化することは重要である。

1．2 レギュラトリーサイエンスの導入と期待される効果

医療機器は、30 万種類あるといわれており、使用される場所も、手術室、ICU、一般病棟、外来、検査室から家庭までと幅広い。さらに、医療機器は、そのリスクや特性によりクラス分類されており、医療機器の研究開発はクラス分類に応じた開発プロセスを踏んで実施される。そのため、医療機器を一様に取り扱うことはできない。

このような医療機器開発におけるレギュラトリーサイエンスは、前項でも述べている通り、開発が主として臨床現場で行われ、継続的な改良改善を前提としていること、術者による操作方法の習得が成績に大きく影響すること、そして機器やリスク分類毎に異なる承認・認証基準があるなどの医薬品とは異なる医療機器の特性を考慮して実施する必要である。

新しい医療機器を迅速に医療現場に届けるためには、安全性、有効性や品質を確保しつつ、非臨床

試験や治験を倫理的、論理的かつ効率よく確実に行なわねばならない。また、医療を受けるヒト、医療を提供するヒトに対し、リスク・ベネフィットを論理的に説明できなければならない。

医療機器レギュラトリーサイエンスは、これら課題を解決するための実学であり、その活用により、開発や審査期間の短縮や、動物実験の削減や代替、さらには治験の削減など開発コスト削減にも寄与することが期待される。また、新医療機器の実用化に際して判断の難しいリスク・ベネフィットの提示といったような安全の確保と社会との調和の課題解決にも有用と考えられる。さらに、レギュラトリーサイエンスの深化により、新医療機器の評価方法の国際標準化獲得への展開が期待されるなど、わが国医療機器産業の国際競争力強化に寄与するものと考えられる。

１．３ リスク・ベネフィットの考え方

１．１．３項において、レギュラトリーサイエンスとは「リスク・ベネフィットバランスと社会的要請から行う総合判断（薬事 regulatory affairs 承認）の基盤」となるものであると述べた。

医療はもちろん、日常生活でも安心安全が強く求められ、ゼロリスクが理想とされている。しかし、安全は科学的な確率に裏付けされたものであり、リスクがゼロであるとは決して言いきれない。薬に副作用があるように、医療機器にも不具合が生じることがあり、機器を扱う人間にも誤りが生じることもある。これらの安全にかかわる因子をどう科学的にリスク評価してマネジメントし、最小のリスクで最大限のベネフィットを確保すること、そして、その結果を広く分かりやすく伝えるかが、リスク・ベネフィットの考え方の重要なポイントである。

リスクとベネフィットの関係を図 1.3-1 に示す。本来、この判断は、時代背景・文化も含めた社会的要因から総合的に行われるものであることから、このスケールは、国や地域そして個々の置かれた状況によって異なるが、いずれの場合にも共通して、リスク・ベネフィットの狭間という判断に迷う境界領域が存在する。もちろんここには、明確な判断基準はなく、日米欧をはじめとしてリスク・ベネフィットバランスに関しては、統一された基準はない。

例えば、EU は市販前評価よりも市販後の改良に力点が置かれ、メーカー品質が保障されていれば、リスク・ベネフィットバランスは医師の判断に委ねられ傾向がある。いわゆる自己責任が通用している。

米国では、極力科学的な結果を求める傾向にあり、医薬品評価に用いられてきた統計学的手法で、機器の有効性・安全性を担保するという考え方がある。その判断は、合理的といえるが、一方で米国ではコンパッショネートユースという制度がある。これは、基本的に生命に関わる疾患や身体障害を引き起こすおそれのある疾患を有する患者の救済を目的として、代替療法がない等の限定的状況において未承認品の使用を認める制度である。この場合は図 1.3-2 に示すように図 1.3-1 で示したリスク・ベネフィットバランスの座標軸をシフトさせるような考え方で、リスク・ベネフィットバランス

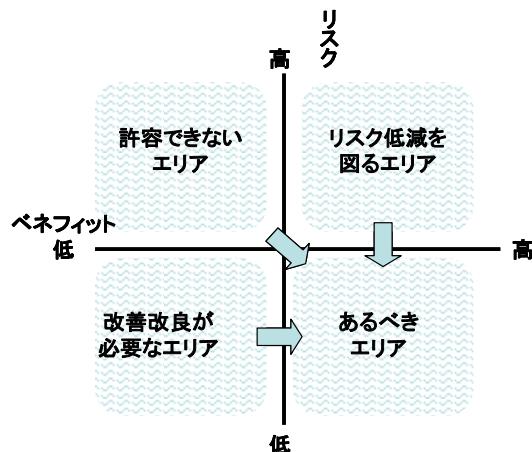



図 1.3-1 リスク・ベネフィットの関係

の域値を最大限に引き上げた判断が下されているといえる。

図 1.3-2 リスク・ベネフィットバランス軸のシフト

日本は、承認申請資料に基づき、有効性・安全性のリスク・ベネフィットバランスを評価し、効能・効果、用法・用量、使用上の注意などの妥当性について審査が行われる。そして、科学的かつ客観的にデータを評価し、ベネフィット及びリスクの客観的なバランスを勘案して、患者の立場を理解しつつ承認の可否を判断している。我が国では、一部の国内開発医療機器を除けば、リスクが高いと考えられている治療機器は、他国で承認済みの機器の輸入が殆どであり、海外における実績で有効性・安全性そしてリスクが担保されている場合が多く、それらを参考に慎重な審査が行われている。このようなことを背景に、我が国では欧米と比較して承認取得までの時間の長期化が認められる。[1] このため、国は審査迅速化アクションプログラム [2] を実施し、審査体制の整備や基準の明確化などを図り、承認審査に係わる時間の短縮を目指している。一方で、審査の迅速化に向けて、審査のハードルを下げることも必要であると考えられ、レギュラトリーサイエンスの側面から、医療機器の承認に際してのリスク・ベネフィットの考え方を示すと同時に、国民のコンセンサスを得る努力も求められている。

また、ベネフィットの側面では、診断治療への医療的な効果に加え、費用対効果といった医療経済性面でのコストベネフィットも考慮することが求められる。

医療を受ける人、医療を提供する人など万人に受け入れられるリスク・ベネフィット判断を適切に下すには、できうる限りの科学的知識を用い医療機器の有効性・安全性そして経済的な観点も考慮して総合判断するというレギュラトリーサイエンスの実践が必要である。

【参考資料】

1）http://amdd.jp/pdf/activities/recommen/report110627.pdf

2）http://www.mhlw.go.jp/topics/2009/01/tp0105-2.html

１．４ 海外の取り組み

１．４．１ 米国 FDA の審査とリスク・ベネフィットの考え方

FDA が新規治療機器の審査に関して 2008 年に行った以下の調査研究を基に若干の考察を加える。必要な専門家（例えば複合機器では薬剤と医療機器のそれぞれの専門家）を集めたチームが承認まで一貫して携わること、先送りにせずに今できる評価法で現実に即した試験デザインをきめること、審査員自体の新規機器に対する審査のモチベーションが高いこと、試験結果に関する評価は厳しいこと、は特筆に値する。一方で、対象試験症例数が多いこと、手技でのバイアスが大きいと思われる治療機器にも近年ランダム化試験を取り入れていること、など今後改善検討が必要な部分もある。

本稿では治療機器実用化の立場からみた、FDA 審査の概略とFDA データベースからみたリスク・ベネフィットの考え方、そして新規治療機器として集束超音波治療装置を具体例として取りあげる。

（1）FDAの審査システムの概略

リスクの低い医療機器に対する簡易審査である 510K はシステム化が進んでおり、審査官はリスクの高い医療機器の審査であるIDE（Investigational Device Exemption）、PMA（Pre-Market Approval)を中心に行っている。

医療機器は、いわゆる医薬品のフェーズ審査は行わない。申請者からの電子登録による申請書が提示されると、1 ヶ月事前連絡の上で“Pre-IDE meeting”を実施し、複数回の協議を通じて非臨床のデータ評価と治験のプロトコール設計について協議しIDE 開始を決定する。

通常 FDA 側からは、審査担当官、医師、技術専門家、統計専門家が必ず出席。全て無料でプロトコール決定までをカバーする。医療機器開発においてはできるだけ早期にこの“Pre-IDE meeting”を行い、治験のおいてどのような領域、対象患者までをカバーするか、適切な治験規模について協議することが肝要である。この数回の会議によって FDA との人的関係ができるとともに、申請側が FDA の信頼を得る過程となる。新規治療機器には先人が行った前例がないため、試験デザインや臨床試験の評価項目であるエンドポイントなどは新たに考案しなければならず、その討論の場となる。

class Ⅲの未承認医療機器の場合は IDE を経て、臨床試験で使用することができる。基本的な IDE 承認のプロセスは、①チームリーダーがレコメンデーションペーパーを提出、②パネル会議、③ファイリング会議を経て、④承認担当者である機器評価部門のオフィサーが承認する。ここでは、臨床治験での治験機器の提供会社と治験担当医の責任内容を規定し、モニター方法や Bioreseach Monitoring (BIMO) Program も確立され、質を確保する。

臨床試験の結果をもとに承認（PMA）されるが、申請書類に欠損がなければ申請後 180 日以内に承認結果をだす。医師、統計学者など様々な資格や能力をもつ審査官のチームで審査を行い、必要に応じて外部委員を招聘した会議も開催する。また新しいタイプの医療機器は、CDRH（Center for Device and Radiologocal Health だけでなく組織を超えて共同チームを編成する。

PMA により市販が認められた医療機器は Medical Device Reporting というモニターシステムで市販後調査が行われる。また医療機器の輸出入に関する規制は Section 800、 801、 802 で規定される。

FDAが申請者にフィーを課すのは、最終承認の段階だけ。特に医療機器は中小規模の企業が多く、最終審査についても中小企業を支援する制度が整備されており、基本的に全て電子媒体で申請から承認まで行われている。

（2）FDA から審査結果からみたリスク・ベネフィットの考え方

治療法の選択や可否（認可）を決定する上で重要な因子にリスク・ベネフィットバランスがあげられる。しかし、そのバランスを測定する具体的な（定量的あるいは半定量的な）方法や公式は存在せず、判断は審査官の経験に基づいている。そこでFDAは近年審査された機器に関する資料をWEBデータベース（http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cftopic/mda/mda-list.cfm?list=3）を基に調査を行っ

た。2000年5月から2008年8月まで547例承認されており、うち100件はassay等の試験キットであった。15件が診断機器、残る432件が治療関連の機器であった。循環器関係が234件と最も多く、電気刺激装置1(体内埋込)81件、電気刺激装置2(手術)62件、血管内治療デバイス77件、血管吻合器・止血用機器14件であった。産婦人科泌尿器科関係78件、整形外科関係が44件、皮膚科が29件、歯科・耳鼻科26件、眼科26件、消化器6件であった。

その中で、承認をうけたClassⅢ治療機器でPMAを受けたうちで、比較的承認された日が新しい2007−08 年で、循環器、整形外科関係の承認治療機器のうち体内埋め込み機器を中心に 10 件(以下表1.4.1-1)を選択し検討した。

表 1.4.1-1　PMA を取得したクラスⅢ医療機器例(2007 年～2008 年)[1)]

PMA Number	Category	Device Name	Approval Date
P070016	Thoracic endovascular graft	Zenith TX2® TAA Endovascular Graft	5/21/2008
P070027	Endovascular graft	Talent AbdominalStent Graft System	4/15/2008
P070007	Endovascular graft	Talent Thoracic Stent Graft System	6/5/2008
P070012	Carotid stent	Exponent Self-Expanding Carotid Stent with OTW or RX Delivery	10/23/2007
P060038	Replacement heart valve	Mitroflow Aortic Pericardial Heart Valve	10/23/2007
P070008	Implantable pacemaker with cardiac resynchronization therapy	Biotronik Stratos LV/LV-T CRT-P; Corox leads	5/12/2008
P010012S037	Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator (CRT-D)	Guidant CONTAK RENEWAL 3AVT System including Models M150/M155 and M157/M159 Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator	3/13/2008
P050016	Prosthesis, hip, semi-constrained, resurfacing metal/metal	Cormet Hip Resurfacing System	2/22/2007
P050039	Total hip system, ceramic articulation	Exactech Novation Ceramic Articulation Hip System (AHS)	7/5/2007
P070001	Total cervical disc replacement	ProDisc-C Total Disc Replacement	12/17/2007

検討方法は、図 1.4.1-1 に示した試験デザイン(多施設共同か単施設か、施設数、患者数、コントロール群の有無、ランダム化試験かどうか、前向きか後向きか、マスクしているかどうか)、と評価方法(評価する時点、統計学処理の有無、効果、有害事象、副作用)により、その結果(コントロールと比較してよいかどうか)、最終判断を調査した。

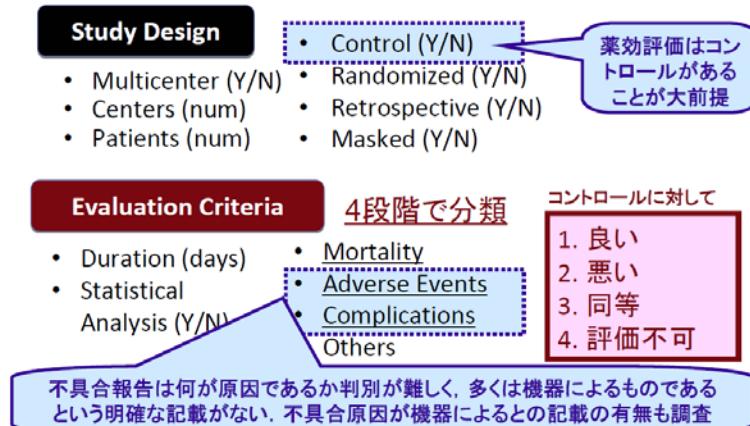



図 1.4.1-1　クラスⅢ医療機器(表 1.4.1-1)の検討方法[1)]

結果
埋め込み機器10例試験デザイン検討

- 前向き研究7件　前向き＋一部後向き研究3件
- コントロール
  - コントロール群なし　2件
  - コントロール群あり　8件
    - 後向きコントロール群　6件
      - historical control　2件
      - 文献例　2件
      - 過去FDA登録症例　1件
      - 後向き　1件
    - 前向きコントロール群　2件

医療機器の場合，必ずしも前向きコントロールを要していない

図 1.4.1-2　クラスⅢ医療機器（表 1.4.1-1）の試験デザイン[1)]

結果
埋め込み機器10例の検討

- 研究体制
  - 単施設　0件
  - 多施設共同研究　10件
    - 平均参加施設数　27施設
    - 平均試験群症例数　444例
    - コントロール群症例数　252例

治験は10施設以上．複数の医師からの評価に重点？

- 評価結果 (リスクベネフィトバランス)

  試験群（新規機器）がコントロール群（標準治療）と比較して
  - 効果安全性ともに優れていた　1件
  - 効果が優れ安全性が同等　1件
  - 効果が同等安全性が優れていた　1件
  - 効果安全性とも同等　4件
  - 比較がないもの　1件

承認理由は必ずしも優性を求めていない　基本は非劣性？

図 1.4.1-3　クラスⅢ医療機器（表 1.4.1-1）の研究体制とリスク・ベネフィット
バランスの評価結果[1)]

結果は、図1.4.1-2に示すとおり、前向き研究が7件、前向きで一部後ろ向き研究を組み合わせたのが3件であった。10件中、コントロール群がないのが2件、historical controlが2件、後ろ向きコントロールが1件、文献例をコントロールが2件、以前のFDA登録症例をコントロールとしたのが1例で、前向きのコントロール群を持つものは2件であった。すなわち医療機器の場合，必ずしも前向きコントロールを要していないことがわかる。

一方全件で多施設共同研究を行い平均27参加施設であった。（図1.4.1-3）試験群が平均444例、コントロール群がある件は平均252例登録されていた。

コントロール群をもつ8件でリスクベネフィトバランスを比較したところ、図1.4.1-3に示すとおり、効果安全性とも同等であったのが4件、効果が優れ安全性同等が1件、効果同等安全性が優れていたもの1件、比較がないもの1件で、効果安全性ともに優れていたものは1件であった。すなわち承認理由は必

ずしも優性を求めていない。

薬剤の臨床研究はI, II, IIIとphaseが確立し、承認申請のための治験（phase III）は前向きのコントロール群があり、コントロール群との統計学的な比較が一般的である。対して医療機器審査の治験に相当するFDAのpivotal studyでは、過去の症例や文献症例からなど様々なコントロール群、試験群のみの評価、等、薬の論理では考えられない方法も用いられている。これらのコントロール群は治験のdown sizingに貢献すると思われる。一方、全件、10施設以上の多施設共同研究、150例以上の試験群であり、多数医師のコンセンサスの形成に重点をおいていることが示唆された。新治療法は厳密な意味でのコントロールとの比較評価は困難であるが、標準的治療法をコントロールとし可能な限りの比較を行っており、主要評価項目を患者へのアンケート調査をとしているものもあった。 今回の研究はリスク・ベネフィットバランスとよばれる治療法の評価方法の実際をみた。効果と安全性両方がコントロールより優れている試験は少数で、非劣性が認可の基本であった。

日本の行政側も問題点を改善するための様々な試みがされている。例えば、日米間で医療機器に関する規制を比較し、治験，申請，審査及び承認に関わる問題点の整理と解決の方向性を議論し，整合化していく実践と調和（Harmonization By Doing: HBD 日米医療機器規制緩和：http://www.jfmda.gr.jp/hbd/index.html）が行われている．また，新規医療機器に対しても，迅速な審査体制を築いていくため厚生労働省と経済産業省が中心となって次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/ ／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/index.html も進められている。

【参考資料】

1）平成19年度～平成21年度「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発／疾患動物を用いた新規治療機器の安全性・有効性評価手法の開発」（プロジェクトリーダー：村垣善浩；植松美幸、松岡厚子、伊関洋他）

（3）FDA の RS 戦略

2011 年 8 月に FDA は、Advancing Regulatory Science at FDA: A Strategic Plan[1]を発表し、今後の RS への取り組みについて、「FDA はイノベーション促進、規制判断の改善そして、安全で効果的な製品の提供を行うために RS を推進する。」とした上で、「21 世紀の RS は、多様なパートナーとともに、国民と世界の健康を守り増進するための FDA 業務の推進力となるであろう。」と述べている。

図 1.4.1-4 Advancing Regulatory Science at FDA

【参考資料】

1） Advancing Regulatory Science at FDA : A Strategic Plan （August 2011）FDA

１．４．２ 欧州の審査とリスク・ベネフィットの考え方

（1）欧州における医療機器開発と日米との比較

医療機器を市場に流通させる場合、日本や米国、カナダなどでは国による承認システムをとっているが、EU 加盟国（以下、欧州とする）では異なるシステムをとっている。

まず、医療機器は医薬品と区別される．独などでは医療機器法が制定されている。医薬品については欧州医薬品庁（EMA: European Medicines Agency）による承認システムがあるが、一般的な医療機器は EMA の規制範疇にないことが明示されている。ただし、日本において医療機器に一部分類される再生医療製品については、先端医療に分類されており、EMA による規制下にある [1)]。

EU 法上の基本的自由として「商品、人、サービスおよび資本の移動の自由」が保障されている。これに伴い、医療機器については、欧州で認められた第三者認証機関（Notified Body: NB）から CE マーク（Conformité Européenne: 欧州の法律に適合していることの略）を取得すれば、欧州市場で自由に製品を流通させることができる仕組みがつくられた。医療機器も抜本的な変更に取り組んでおり、第三者認証制度が 1993 年から試験的に開始され、1998 年に正式に始まっている。

図 1.4.2-1 に欧州における医療機器の管理体制について紹介する。欧州では国単位で適用される「法（Law）」の他、EU 全体で適用される「指令（Directive）」があり、医療機器に関しては下記の三つの指令がある。

① 医療機器指令（MDD）[2)]：一般の医療機器

② 体外診断医療機器指令（IVDMD）[3)]：体外診断用の試薬およびその関連機器

③ 埋込型能動医療機器指令（AIMDD）[4)]：ペースメーカ等埋込型能動医療機器

医療機器に関する所轄官庁は各国に設けられており、それぞれ MHRA（英）、ZLG（独）、AFSSAPS（仏）などがある。これらの官庁は市販前に製品の適合性を評価する第三者認証機関を認定している。CE マークは企業が指令への適合を宣言するためのものであり、企業側の使用に準じた安全性・性能評価にとどまる。患者への製品の使用については医師の判断に委ねられ、各国の規制当局で市販後調査が行われている。

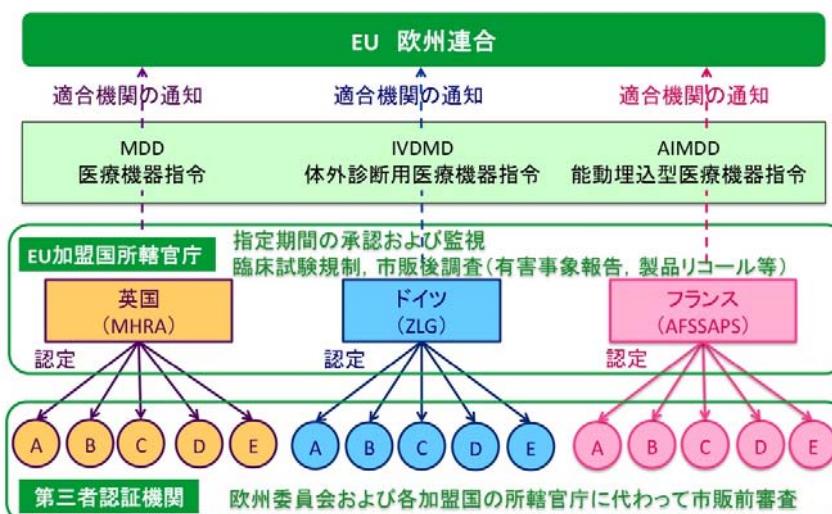



図 1.4.2-1 欧州における医療機器の規制[6)]

日米欧の医療機器開発において、大きく異なるのはリスクとベネフィットバランスの考え方である。ここでは、医療機器承認のための臨床試験の位置づけについて示す。米国では安全性(Safety)と有効性(Effectiveness)を極力科学的に審査する取組みをしている。一方で、欧州では、医療機器が製造者の意図通りに使われれば、安全であることを保障できればよい。つまり、有効性は市販後に求めるのであって、市販前に求められるのは性能(Performance)の評価なのである。

医療機器開発における臨床上のステップは大きく次の三段階にわけられる。

① 予備試験(Feasibility study、Pilot study):小規模(10-20 症例)

② 臨床評価(PMA study、Clinical evaluation):大規模(100-200 症例以上)

③ 市販後調査(Post-marketing surveillance、Vigliance、Registry study):多グループ

村垣らが NEDO プロジェクト[6]で調査した FDA の審査資料 75 例(クラスⅢの新規医療機器)によれば、臨床試験は平均 316 例施行されており、最大の場合で 1、690 例(除細動器)であった。たいていの場合、医師、患者のバイアスを低くするためか、ランダマイズされた前向きの大規模臨床試験が行われていた。ただし、代替医療機器がなく重篤な患者を対象にした新規医療機器などについては、少ない症例数でも承認が得られているものもあった。

CE マーク取得のために必要とされる臨床症例数は FDA のように一般公開されているわけではないが、Ruverok らによって補助人工心臓(Venter Assist)の例が示されている[7]。これによれば、予備試験が単施設 9 例、CE マーク取得のための臨床試験は 7 施設 33 例である。米国での試験は移植までの橋渡しとしての短期使用(BTT)か、一生涯の可能性を含めての長期使用(DT)かによって試験法が異なるが、一番条件の厳しい DT では 250 例に対して、ランダマイズ化された多施設比較対照試験が求められる。

また、Kaplan によって血管内治療デバイスであるガードワイヤー(GuardWire、Medtronic PercuSurge Inc.)を例に米欧の臨床試験に関する比較がなされている[8]。GuardWire は冠動脈用のガイドワイヤーで、先端にエラストマー製のバルーンがついているものである。PTCA やステント留置時に用いられ、治療部位より末梢側でバルーンを膨らませて、バルーンやステント留置時に発生したデブリスの末梢側への流出を防ぐために用いられている。この性能は、欧州では 22 例の臨床試験で評価された。一方で、この機器は米国においてはクラスⅡにあたり、501[k]のクリアと臨床試験データが求められ、800 例の複数施設におけるランダマイズ臨床試験が行われた。

このように、特に心臓血管外科領域の体内埋込型医療機器(ガイドワイヤー、バルーン、ステントなど)については、差異が歴然としていることがわかる。この医療機器の流通の差は患者への新規医療機器をいかに早く届けるかというのは、大きなポイントとなる。

表 1.4.2-1 に医療機器流通の例として腹部大動脈ステントグラフトの例を示す。 欧州では 1990 年後半から 2000 年前半にかけて CE マーク取得、臨床応用がなされている。ここで、CE マークを取得しても、FDA での認可が下りることなく撤退した製品もあり、開発が進んできている。日本においては、いずれも欧州、米国の後追いの形となっており、患者に医療機器が届くまでに、欧州での導入開始から比べると約 10 年の開きがみられる。世代を重ねたことでより洗練され、安全な機器が患者に届きやすいというメリットもあるが、仮に患者にとって有益な機器の使用が 10 年という長期間できないことによる不利益もありうる。世論とのかねあいにもよるが、安全性に対して慎重な姿勢をとるだけでなく、リスク・ベネフィットバランスを

どのようにとっていくかは日本市場の将来を考える上で重要である

表 1.4.2-1 医療機器流通の例：腹部大動脈ステントグラフト[6)]

	商品名	企業名	CE Mark取得	FDA 認可	PMDA認可
1	Stentor/Vanguard	Mintec（バハマ）/Boston（米）	取得に至らず	認可に至らず	------------------
2	Corvita	Cortiva（ベルギー）	------------------	------------------	------------------
3	Fortron	Cordis/ Johnson and Johnson（米）	2001年8月	撤退	-
4	Lifepath	Edwards Life Science（米）	2001年11月	撤退	-
5	Ancure	EndoVascular Technologies/ Guidant（米）	取得済み	1999年9月	------------------
6	AneuRx	Medtronic（米）	1997年3月	1999年9月	------------------
7	Zenith AAA	Cook（米）	1999年9月	2003年5月	2006年7月
8	EXCLUDER	WL Gore & Associates（米）	取得済み	2002年11月	2007年1月
9	Powerlink	Endologix（米）	2000年3月	2004年10月	2008年3月
10	TALENT	Medtronic（米）	1999年12月	2008年4月	2009年
11	Aorfix	Lombard Medical（英）	2004年11月	IDE	------------------
12	Anaconda	Vascutek/ Termo（日）	2005年4月	IDE	------------------
13	EndoFit	LeMaitre Vascular（米）	取得済み		
14	Enovus	TriVascular/ Boston Scientific（米）	取得済み		
15	Apolo	Nano Endomulinal（ブラジル）	-------------		
16	Braile	Braile Biomedica（ブラジル）	-------------		
17	ELLA Stentgraft	ELLA CS（チェコ）	-------------		

第1世代
第2世代
第3世代
撤退
欧州での流通開始（1996年頃）から日本での導入（2006年）までに約10年の開き.
欧州でCEマークを取得してもFDAの認可が受けられないこともある

以上、まとめると、欧州は新たな枠組みに移行中で、各国の規制の力は比較的緩い。企業によって品質が保障されていれば、医師に判断を委ねており、新規の医療機器が患者に届きやすい。

米国はリスク・ベネフィットを従来の医薬品評価に用いられてきた手法や統計学的手法を用いることで極力科学的な結果を求める傾向にある。そのため、ある程度、機器の有効性・安全性が担保される。

これに比して、日本は国内での臨床症例数を米国ほどに求めることが難しく、一部国内発の医療機器を除いては、他国での認可済みの機器の輸入である。十分に有効性・安全性が担保されているので、安心して使用できるが、機器の流通という観点からはデバイス・ラグが大きいことにつながっていると考えられる。

最後に、日本国内の医療機器業界活性化を考え、以下の提言を行いたい。

日本が短時間で科学的に忠実な大規模試験を求める米国方式への変更は困難であると考える。国内の市場規模を鑑みても、最低限の品質を担保した上で最終的に企業、医師の判断に委ねる欧州方式を参考にした方が日本の医療機器業界活性化につながるであろう。それとともに、日本独自の方式立案に向けて次のような基盤整備が有効であると考える。

- 治療機器の CTC（臨床研究・治験センター）
- 患者団体・マスコミ等の社会的なコンセンサス
- 対象登録数ダウンサイジングのためのあらゆる統計手法開発

【参考資料】

1）Regulation (EC) No 1394/2007

2）Directive 93/42/EEC

3) Directive 98/79/EC

4）Directive 93/385/EEC

5）Herman Pieterse、 Peter Duijst、 M. G. de Jong、 International Medical Device Clinical Investigations: A Practical Approach、 Second Edition、 pp.56、 Informa Healthcar

6）平成 19 年度～平成 21 年度「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発／疾患動物を用いた新規治療機器の安全性・有効性評価手法の開発」（プロジェクトリーダー：村垣善浩；植松美幸、松岡厚子、伊関洋他）

7）Ruygrok DM、 Woodard J、 Esmore D、 Spratt P、 Larbalestier R、 Tsui S、 Peter AF、VentrAssistTM left ventricular assist device: clinical trial results and Clinical Development Plan update、 Eur J Cardiothorac Surg 2007; 32: pp. 735-744

8）Kaplan AV、 Baim DS、 Smith JJ、 Feigal DA、 Simons M、 Jefferys D、 Fogarty TJ、 Kuntz RE、Leon MB.、 Medical device development: from prototype to regulatory approval.、 Circulation. 2004 Jun 29; 109(25): pp. 3068-3072

（2）ライフイノベーションに関する日本とスウェーデンの比較

1）政府のスタンスと役割の違い

スウェーデンの官庁は、議会から透明性、協力的態度、市民の信頼、貿易産業振興、国際的地位を明確かつ強く求められている。

スウェーデンにおいて医療機器の認可を統括しているのは、医療製品庁（Medical Product Agency）である。医療製品庁も上記の要請にこたえねばならない。したがって、医療製品庁は、審査においても、国民の安全の観点だけでなく、公衆衛生や産業振興の視点も入れて、リスクとベネフィットの両方のバランスから判断している。当局は、良いシーズと判断した際には、承認を得るためのさまざまなアドバイスを積極的に行い、企業を助ける。大きな意味での国民の利益を目指して、産と官と学が建設的に協力する伝統が、古くから根付いている。

これに対して日本の当局は、制度設計上の縛りのため、もっぱら国民の安全の観点からのみ審査を行うことになっており、公衆衛生や産業振興の視点が不足する。そのため、企業性悪説に基づいて、取り締まることに大きな力点が置かれ、ときに過剰な規制が行われることがある。

2）政府とEUの競争

スウェーデンの医療製品庁は、EU の同様の官庁とはいわば競合関係にあり、医療機器の認可に関してよりよいサービス（審査期間、助言等）を競っている。スウェーデン国民は、自国の官庁の能力が低いと判断すれば自由に EU に認可を求めることができる。どこにどのくらいの数認可が申請されたかの情報は公開されており、これら官庁の能力を示す格付けに使われている。ちなみに、スウェーデンの医療製品庁は、EU 内のベストプラクティスに選ばれており、EU 内でも大きな発言権を持っている。

これに対し日本の当局は、自国における独占的規制機関であり、他の機関との健全な競争が行われない環境にあり、その結果サービスの質の向上に対するインセンティブが働きにくい構造となっている。

3）国民性の違い

スウェーデンでは、国民一人一人に固有の番号が割り振られていて、医療や納税に関する匿名化された情報は一元管理されており、資格をもつものであればだれでもそのデータを閲覧し、使うことができる。この歴史は、最近に始まったことではなく数百年前の教会での記録にさかのぼるということである。また、患者は積極的に研究に参加する傾向がある。

このような記録を活用した疫学は、スウェーデンで極めてよく発達しており、スウェーデンにおける臨床研究の発達に貢献している。スウェーデンのアカデミアの論文発表では、半数以上を臨床研究が占める。大多数のスウェーデン国民は、政府および医療システム全体に対して信頼をおいており、自分たちのデータが疫学に使われることを是認している。このようなシステムは世界的にも重要なリソースとなっており、米国 NIH も利用している。

これに対して日本では、このようなシステムを構築する提案をしただけで、個人のプライバシーの侵害や、個人情報の過剰管理に対する懸念が噴出し、一元化されたデータベースを構築することは困難である。この際の議論には、往々にして、同じく国民の大事な利益であるはずの公衆衛生や産業振興の観点が欠落している。一因は、社会の伝統と、政府や医療システムに対する低い信頼にあると思われる。この点に関しては、スウェーデン国民よりも日本国民の方が、個人主義的といってもよいくらいである。北欧の国々に一般に見られる政府への信頼と応分の負担をいとわない態度は、寒冷地ゆえの集団農業などの伝統が寄与しているという説がある。

4）アカデミアの役割

スウェーデンでは、一般にプラグマティックな国民性であり、産と学の垣根が低く、バイオベンチャーに関しても 1980 年代から盛んになり、それを主導した一部はアカデミアの研究者であった。このような著名な研究者のなかには、「臨床に役立たない医学研究を行うことは犯罪である」とまでいう者もいて、この発言は行き過ぎかもしれないが、その雰囲気をよく表している。アカデミアは、認可における審査に関しても積極的な役割を果たしている。

日本では、伝統的に学は自分たちを産より一段上とみなしがちで、産と学の垣根は高い傾向にある。産業化を考えるなどということは、自分たちが行うには値しないと考えている学者も多いようである。本来、実学であるはずの医学や薬学でもこのような傾向があり、産学連携を妨げている。

これに関連して、ライフサイエンスに関連する代表的な研究機関の発表した論文数をみると、スウェーデンや他の北欧諸国では半数以上が臨床関連の論文であるのに対して、日本では、基礎関連の論文が半数以上を占めており、基礎偏重、臨床軽視の傾向が見て取れる。

以上まとめると、日本での問題点は、

- 規制における公衆衛生や産業振興の視点の不足（制度設計の問題をはらむ）
- 規制する側に競争原理が無い
- 疫学文化が浅く、産学の垣根が高い（国民性の問題をはらむ）

の大きく 3 つに集約されると考えられる。

【情報源】

・スウェーデン医療製品庁のパンフレットおよび紹介スライド

・スウェーデン・イノベーション・システム庁、スウェーデン大使館

2．医療機器開発とレギュラトリーサイエンス

2．1　医療機器の分類

日本、EU、アメリカ合衆国、カナダ、オーストラリアによって構成されている医療機器規制国際整合化会議(Global Harmonization Task Force：GHTF)は、医療機器について「あらゆる計器・機械類、体外診断薬、物質、ソフトウェア、材料やそれに類するもので、人体への使用を意図し、その使用目的が、疾病や負傷の診断、予防、監視、治療、緩和等、解剖学又は生物学的な検査等、生命の維持や支援、医療機器の殺菌、受胎の調整等に用いられるもの」と定義している。

わが国では、薬事法第2 条第4 項において「医療機器とは人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等であって、政令で定めるものをいう」と定義し、政令（薬事法施行令）で類別を定めている。

政令で定められている医療機器には、ハサミ、メス等の鋼製小物、心電計、脳波計などの生体計測装置、X 線CT、MRI、内視鏡などの画像診断装置、リニアックといった放射線治療装置、ペースメーカや補助人工心臓といった生体機能代替装置など多種多様なものがあり、その種類は約30万種類があるといわれている。

これら医療機器は、表2.1-1に示すように、医療機器の人体等に及ぼす危険度に応じたクラス分類が行われている。

表2.1-1　医療機器のクラス分類

法律上のクラス分類	通知上のクラス分類	適用	承認等	例
一般医療機器	クラスⅠ	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの	不要（要届出／自己認証）	体外診断用機器、鋼製小物、歯科技工用用品、救急絆創膏など
管理医療機器	クラスⅡ	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが低いと考えられるもの	要認証（一部要承認）	画像診断装置、心電計、血圧計、家庭用電気マッサージ器など
高度管理医療機器	クラスⅢ	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの	要承認	放射線治療装置、透析器、人工骨など
	クラスⅣ	患者への侵襲度が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるもの		埋込型心臓ﾍﾟｰｽﾒｰｶ、心臓弁、冠状動脈ステントなど

この分類では、不具合が生じた場合でも人体へのリスクが極めて低いと考えられる機器をクラスⅠ、人体への侵襲度が高く不具合が生じた場合生命の危険に直結するおそれがある機器をクラスⅣとしている。

薬事法は、医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために、これらクラスに応じて種々の規制を設けている。クラスⅠは製造販売の「届出」を行うことで販売することができる。また、クラスⅡで適合性認証基準がある品目については、第三者の登録認証機関による「認証」を取得することで販売できる。一方、クラスⅡの一部、クラスⅢ、クラスⅣは薬事法に基づく「承認」を取得することが必要となる。

この承認申請を必要とする医療機器には、表2.1-2に示すように、その新規性の程度による製造販売の承認申請区分がある。

表2.1-2 医療機器の承認申請区分

<table>
<tr><th>申請区分</th><th>定義</th><th>該当クラス</th></tr>
<tr><td>新医療機器</td><td>既に製造販売の承認を受けている医療機器と構造、使用方法、効能、効果または性能が明らかに異なる医療機器</td><td rowspan="3">クラスⅡ
クラスⅢ
クラスⅣ</td></tr>
<tr><td>改良医療機器</td><td>「新医療機器等」または「後発医療機器」のいずれにも該当しない医療機器であり、すなわち、再審査の指示を受ける対象となるほどの新規性はないが既存の医療機器と構造、使用方法、効能、効果または性能が実質的に同等でないもの</td></tr>
<tr><td>後発医療機器</td><td>既承認医療機器と構造、使用方法、効能、効果および性能が同一性を有すると認められる医療機器であり、すなわち、既承認医療機器と構造、使用方法、効能、効果および性能が実質的に同等であるもの</td></tr>
</table>

製造販売の「承認」、「認証」の取得、又は「届出」が行われていない医療機器は全て「未承認医療機器」であり、薬事法の規制によりその製造販売が厳しく制限されている。

2.2 医療機器開発のプロセス

一般的な医療機器開発のプロセスを図 2.2-1 に示す。医療機器の研究開発は、医療現場におけるニーズに基づいて開始され、アイデア段階から研究、開発そして製造に至るまで、QMS 省令など医療機器に関する諸規制・基準を遵守し、研究開発の段階毎に設計検証・審査などの確認を受けながら進められる。そして、非臨床試験や治験で有効性と安全性を確認した後に、製造販売「承認」、「認証」を取得するか、「届出」を行い製造販売に至る。

このため、医療機器の研究開発から上市に要する期間は、他の製造業に比べて長期間になり、新規の治療機器のように、安全性と有効性を慎重に評価する必要がある医療機器では、研究開発から上市まで、5 年から 10 年を要することも少なくない。

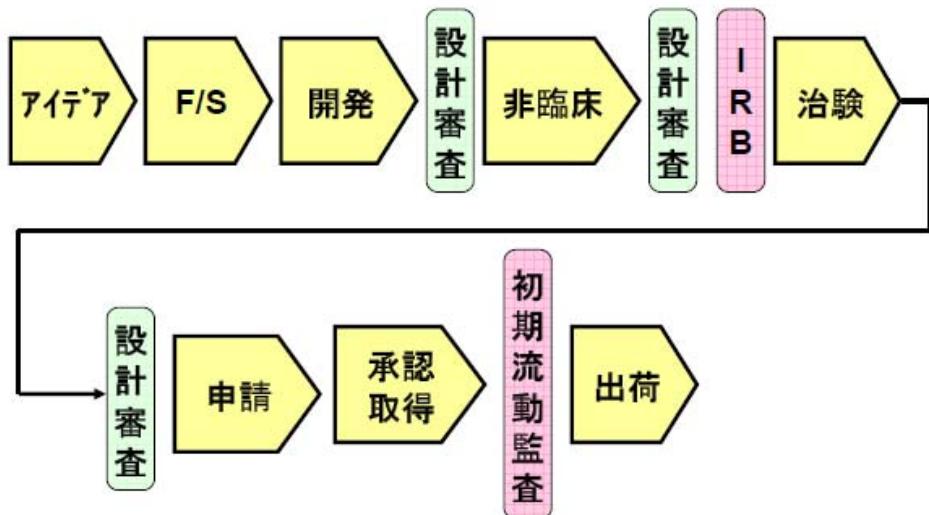



図 2.2-1　医療機器開発のプロセスの例

2．2．1　新医療機器の開発

新医療機器とは、既に製造販売承認もしくは認証を受けている医療機器と、構造、原理、使用方法、効能または効果、性能等が明らかに異なる医療機器をいう。

新医療機器の開発を円滑に進めるためには、開発初期段階で開発品のクラス分類や満たさなければならない規制、基準や治験の必要性などを把握しておくことが必要である。また、類似の医療機器の承認申請事例、国内外の研究開発論文や臨床研究に関する学術発表などについて調査を行い、承認申請に必要なデータを整備しておくことも必要である。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）では薬事戦略相談事業を行っており、不明な場合は、これを活用して適切なアドバイスを受けることを薦めたい。

（1）新医療機器開発のプロセス

1）探索、フィジビリティースタディー（F/S）段階

図 2.2.1-1 に医療機器開発に適用される規制、基準を示す。

医療機器開発は、臨床現場での課題、気づきやアイデアを基にニーズを把握するところから開始される。そしてそのニーズを充足するための医療技術や、その医療技術の提供を可能にする医療機器の検討といったフィージビリティースタディー（以下、F/S）が実施される。F/S では、文献や臨床のエビデンス取得といった学術的研究、医療機器を製品化するための基礎要素技術開発や、製造技術、規制、基準や特許そして投資額に関する検討、さらに市場調査といった出口戦略についても調査検討される。多くの場合、この F/S 期間内において、複数回の試作検討や予備的な非臨床試験による有効性や安全性の確認が実施される。企業では、これらの結果を総合的に判断して、開発段階の開始を決定する。

また、医師が主体となって実施される臨床研究は、図 2.2.1-1 の研究開発フェーズで F/S に位置づけられることが多く、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 15 年厚生労働省告示第 255 号）に則って、被

験者の個人の尊厳および人権を守りつつ、科学的観点で実施されている。

この臨床研究の実施に際して、医師より企業に対して未承認医療機器の提供を求められることがある。この場合、企業は「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用に関する考え方」(薬食発 0331 第 7 号(平成 22 年 3 月 31 日))および「臨床研究において用いられる未承認医療機器の提供等に係る薬事法の適用について」に関する質疑応答集(Q&A)について(薬食監麻発 0331 第 7 号(平成 23 年 3 月 31 日))に遵守して、医師の求めに基づいて提供しなければならない。なお、臨床研究で得られたデータは、承認申請に用いることはできない。承認申請に必要な臨床データは、治験にて取得する必要がある。

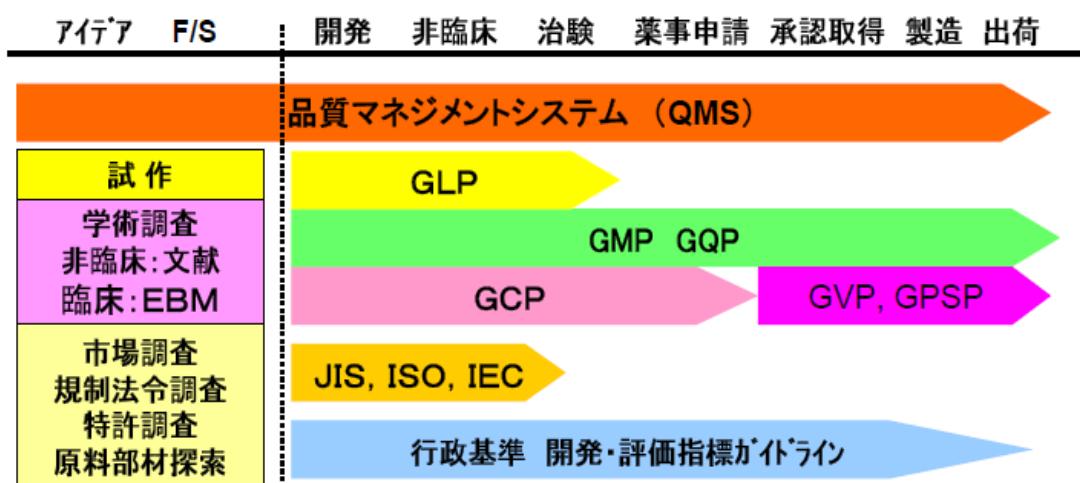



図 2.2.1-1 医療機器開発と規制・基準

2）開発段階

図 2.2.1-2 は、開発段階における実施内容とフローの例である。この段階では、設計、試作、評価、検証といったプロセスを経て、医療機器の仕様が確定される。ここでは、医療機器、その構成部品や原材料などの物理的、化学的、生物学的安全性や電気的安全性、EMC 試験といった非臨床試験が実施される。さらに必要に応じて、動物実験による機能性能評価等を含む非臨床試験も行われる。

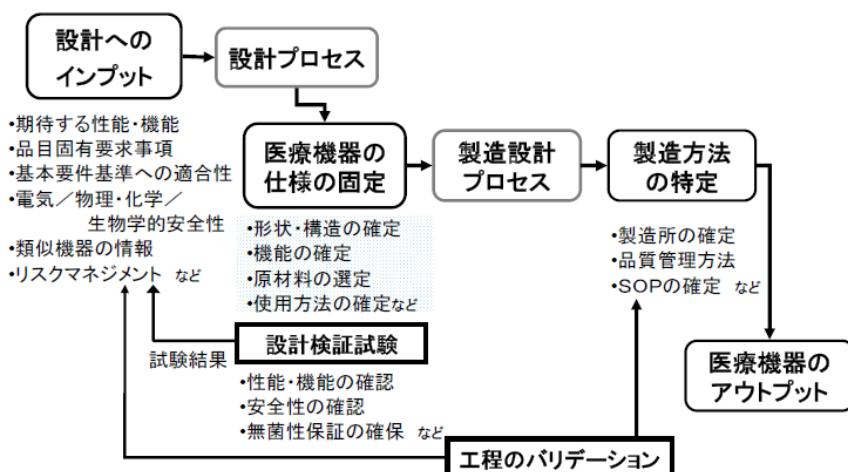



図 2.2.1-2 開発段階のフロー

3）治験段階

表 2.2.1-1 に示すように、新医療機器と改良医療機器の一部では、開発の最終段階において、製造販売承認を申請することを目的に、必要に応じて、実際の患者への医療行為を通して医療機器の安全性と有効性を確認する治験を実施する。

表 2.2.1-1　医療機器の承認申請区分と治験要否

<table>
<tr><th>承認申請区分</th><th>承認基準</th><th>治験</th><th>分類</th><th>例　示</th></tr>
<tr><td>新医療機器</td><td rowspan="5">なし</td><td rowspan="2">要</td><td rowspan="4">高度管理医療機器</td><td rowspan="2">冠動脈ステント
補助人工心臓など</td></tr>
<tr><td rowspan="2">改良医療機器</td></tr>
<tr><td rowspan="5">不要</td><td>PTCA 用ガイドワイヤー</td></tr>
<tr><td rowspan="4">後発医療機器</td><td>ガイディングカテーテルなど</td></tr>
<tr><td>管理医療機器</td><td>睡眠評価装置・電磁血流計
眼底血圧計など</td></tr>
<tr><td rowspan="2">あり</td><td>高度管理医療機器</td><td>PACA バルーン
輸液ポンプなど</td></tr>
<tr><td>管理医療機器</td><td>滅菌済輸液セット・滅菌済注射針
医用電子体温計など</td></tr>
</table>

治験は GCP 省令に則って、医療施設や企業内 IRB（Institutional Review Board:治験審査委員会）による審査を経て実施される。

しかし本来は治験が必要な医療機器であっても、非臨床試験により安全性と有効性が期待でき、医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験、動物試験等の非臨床試験成績または既存の文献等のみによっては評価できる場合には、治験を実施せずに承認申請を行うことができる場合がある。また、外国での治験データによって、国内治験に代えることもできる場合がある。

GCP 省令では、治験時の実施プロセスについて、以下のように定めている。

ｱ)治験実施計画書の作成、実施医療機関および治験責任医師の選定、治験機器の管理や医療機器の不具合に関する情報等の収集、記録の保存等に関する手順書の作成

ｲ)被験機器の品質、安全性および性能に関する試験を終了

ｳ)医師を選定　治験体制の確立

ｴ)治験実施計画書の作成

ｵ)治験審査委員会・治験事務局の設置(医療機関)

ｶ)治験の契約

ｷ)治験機器の交付

ｸ)被験者の同意

ｹ)治験実施

ｺ)モニタリングの実施

ｻ)モニタリング監査

シ)データ収集・解析

ス)総括報告書

治験を実施する場合の症例数は、治験の目的や主要評価項目等を踏まえ、当該医療機器の有効性、安全性の評価に適切な症例数とすることとされている。

さらに希少疾病用医療機器等、適応疾患の症例自体が少ないなどの事情がある場合には、評価可能で実施可能な症例数を検討する。治験実施にあたっては、専門家を交えて実施方法を検討することが必要である。

なお、治験には、企業が新しい医療機器の製造販売を目的に実施するものと、医師自身が未承認医療機器を用いて治験を実施する医師主導治験がある。医師主導治験は、平成17年4月の薬事法改正によって実施可能になった制度で、治験の実施は医師が企業や外部から未承認の医療機器の提供を受けて、企業主体の治験と同じ基準で実施される。治験結果は、承認申請に使用することができる。

4）申請段階

開発段階を終了後、製造販売のための承認、認証申請または届出をするが、それぞれのリスクに応じた審査が行われる。

医療機器の分類で、一般医療機器については届出制度となっている。管理医療機器については、認証基準が定められている医療機器については、登録認証機関による認証が行われる。また認証基準のない医療機器については、PMDA での承認審査が行われる。高度管理医療機器については、PMDA での承認審査が行われる。承認審査は、治験の有無、承認基準の有無などにより区分されている(表 2.2.1-2)。

表 2.2.1-2 PMDA（承認）の区分

区分	定義
1. 治験あり	臨床試験成績に関する資料の添付が必要な医療機器
2. 承認基準なし・治験なし	承認基準の定めのない医療機器もしくは承認基準に適合しない医療機器。ただし、臨床試験成績に関する資料の添付を要さないものに限る。
3. 承認基準あり・治験なし	承認基準の定めのある医療機器であって、承認基準に適合する医療機器
4. 管理医療機器承認および認証基準なし	認証基準の定めのない医療機器もしくは認証基準に適合しない管理医療機器。ただし、臨床試験成績に関する資料の添付を要さないものに限る。

（2）欧米での許認可取得

1）米国

米国 FDA には、日本の薬事法に相当する法令 FFDCA（Federal Food、 Drug and Cosmetic Acts：連邦食品医薬品化粧品法)があり、医療機器の安全性と有効性に対する規制を行っている。FDA の中で医療機器の審査を担当する部門は、CDRH（Center for Device and Radiological Health：医療機器・放射線保険センター）である。

米国の医療機器の申請方式は、PMA（Pre-market Approval：市販前承認）と 510k（Pre-market Notification：市販前通知）に分けられている。

医療機器はリスクの程度に応じて、クラスⅠからクラスⅢの3つのクラスに分類されている。クラスⅠは、最もリスクの低い医療機器で、510K（市販前通知：Pre-market Notification）も PMA（市販前承認：Pre-market Approval）も原則免除される。クラスⅡは510Kの対象となり、クラスⅢはもっとリスクの高いクラスであり PMA の対象となる。510K は、既存品との同等性を証明する申請であり、FDA による審査で認められれば、比較的簡単な手続きで登録でき、販売することができる。PMA は、リスクの高いクラスⅢや新医療機器が対象になる。

2）欧州

欧州では、医療機器に関する 3 つの指令「医療機器指令：93/42/EEC：MDD（Medical Device Directive）」、「体外診断医療機器指令：98/79/EC：IVD（In Vitro Diagnostic Medical Device）」、「埋込み型能動医療機器指令：90/385/EEC：AIMD Active Implantable Medical Device」」のどれかに適合させる必要がある。指令への適合証明である CE マークを取得するには、企業自らが適合性を確認した後に、第三者認証機関であるNotified Body（以下 NB）の適合評価審査を受ける必要がある。なお、CE マークの表示にあたり、マークの横に関与した NB の識別番号を表示することが義務付けられている。

２．２．２ 医療機器の改良改善

（1）改良改善へのニーズ

医療機器開発の大半は、改良改善のための開発であり、医療ニーズやクレームから開発が開始されることが多い。医療ニーズは、より安全で高い有効性、低侵襲や無侵襲といった負担の少ない診断治療、入院期間の短縮、QOL の向上、医療従事者の安全確保と負担軽減そして医療経済性の向上など、時代や医療ニーズを背景に改良改善を受けながら進歩している。

（2）改善改良した医療機器の薬事申請上の手続

改良改善を行った医療機器の承認等の手続きは、その内容によって次のように分類される。

① 改めて製造販売の承認・認可を申請（新規承認申請）することが必要であるもの

② 製造販売承認事項一部変更申請又は製造販売認証事項一部変更申請（以下、一変申請）が必要であるもの

③ 軽微な変更であることから軽微変更届が必要であるもの

④ 一変申請および軽微変更届のいずれも必要でないもの

改良改善のプロセスは、設計、試作、評価、検証と新医療機器開発プロセスと同じであることから、新医療機器開発と同様に、QMS 省令や諸規制、基準に準拠した設計、製造および品質管理を行う必要がある。

なお、新規承認申請、一変申請および軽微変更届けについては、平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第0216001 号「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」、軽微変更届けの範囲については、平成 19 年 9 月 28 日付け薬食機発第 0928002 号「薬事法第 14 条第 10 項に規定する医療機

器の承認事項の変更届の範囲の明確化について」、承認事項の一部変更承認申請が必要にでない変更の範囲については、平成9年3月31日付け薬機第62号「医療用具の製造（輸入）承認事項の一部変更承認申請の取扱いについて」で示されてきたが、平成20年10月23日付け薬食機発第102301号「医療機器の一部変更に伴う手続きについて」において、軽微変更届の対象となるものや一変申請および軽微変更届のいずれもが必要でないものの事例が明確化された。

２．２．３　医療機器の設計管理

医療機器の設計管理は、QMS省令（厚生労働省令第169号）の要求事項に従って実施することが求められる。

QMS 省令は、規制の国際標準化の一環として、医療機器に関する国際的品質マネジメント規格であるISO13485 に準拠して制定された。本省令を QMS 省令と呼ぶのは、ISO13485 が Quality Management System に関するものだからである。

本省令では、医療機器製造業者には、研究開発の計画を策定するにあたり、「製品要求事項の明確化」（第 27 条）、「製品要求事項の照査」（第 28 条）、「製品受領者との情報の伝達」（第 29 条）に則って、研究開発の目標を定めることが求められている。製品の設計開発では、「設計開発計画の作成」（第 30 条）、リスクマネジメントに係わる要求事項などの設計インプット情報を設計開発に組み入れる「工程入力情報」(第 31 条)、設計開発の結果を最初のインプット情報と比較した「設計開発に係わる検証結果の情報」(第32条)を記録として管理することが求められている。さらに、「設計開発照査」（第33条）として、設計開発計画書に定められた実施要領に従って、設計開発の結果が、要求事項を満足するか、開発上の課題と必要な措置を検討することが求められている。そして設計開発が、当初の工程入力情報である要求事項に適合していることを確認することを目的として「設計開発の検証」（第 34 条）が行われる。また、これら開発のプロセスと最終製品の品質を確実なものにするために、設計開発した製品が想定していた性能、機能や使い勝手などを満足しているかを確認するための「設計開発バリデーションの実施」（第 35 条）を要求している。さらに、「設計開発の変更の管理」（第36条）定め、変更に際して、照査、検証、バリデーションを適切に実施することを求めている。

これらすべてのプロセスは、実施記録を保管しなければならない。また実施の結果生じた措置業務とその結果についても保管しなければならない。

２．２．４　医療機器のリスクマネジメント

QMS 省令に定められている通り、医療機器開発では、JIS T 14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照して、リスクマネジメントを実施しなければならない。

リスクマネジメントでは、表 2.2.4-1 に示すような「意図する使用、目的及び安全性に関する特質の明確化」を行うとともに、表2.2.4-2に示すような「ハザード（危害の要因）の特定」を行う。その上で、各ハザードに関するリスクの推定と評価を行い、各々にリスクの軽減方法を検討し、その手段を設計にフィードバックするとともに、残留リスクの評価を行う。その残留リスクと医学上の効用を比較分析して、リスクが許容範囲であると認められるレベルであることを確認する。

このように実施されるリスクマネジメント結果は、リスク分析およびリスク軽減措置の結果として、リスクマネジメント報告書にまとめ、保存しなければならない。

表 2.2.4-1 意図する使用、目的及び安全性に関する特質の明確化

① 意図する使用目的はなにか、どのように使われるか
② 患者またはその他のヒトに接触することを意図しているか
③ 材料・部材はどのようなものか
④ 患者にエネルギーを与えるか、患者からエネルギーを取り出すか
⑤ 患者に投与したり、患者から採取する物質は何か
⑥ 生体物質を処理して再利用するためのものか
⑦ 滅菌されて供給されるのか、または使用者が滅菌するのか
⑧ 使用者が定期的に洗浄および消毒することを意図しているか
⑨ 解釈機能（アルゴリズムなど）を持っているか など

表 2.2.4-2 ハザード（危害の要因）の特定

① エネルギー：電気、熱、力、放射線、動き、圧力、振動、磁場など
② 生物学的なもの：生体不適合、生物汚染、毒性、発がん性、アレルギーなど
③ 環境的なもの：電磁場、電力供給、温度、湿度、気圧など
④ エネルギーおよび物質の不正出力：電気、放射線、圧力など
⑤ 医療機器の使用に関するもの：不適切な操作・説明・表示など
⑥ 不適切または不十分なユーザーインターフェース：勘違い、ミスなど
⑦ 機能的故障、保守および老朽化によるもの：点検の不備、劣化など

2．2．5 耐用期間

医療機器では、耐用期間設定評価プロセスにより決定した耐用期間を、添付文書や取扱説明書に記載することが定められている。（平成 13 年 12 月 14 日「医家向け医療用具添付文書の記載要領について」）

耐用期間とは、その医療機器の標準的な使用状況と標準的な保守状況の中で、部品交換、捕用品等を交換したり、修理・オーバーホールを繰り返したりしても、その機器の信頼性・安全性が目標値を維持できなくなる予測される耐用寿命のことである。耐用寿命とは、物理的、経済的、医療技術的などの種々の条件によって、結果としてその医療機器が使用できなくなる期間のことである。耐用寿命は、一般に機械装置についてと考えがちであるが、心電図の電極リード線といった「定期交換部品」やディスポーザブル心電電極といった単回使用の「消耗品」についても考慮する必要がある。さらに、体内埋込みデバイスでは、生体内での劣化や体動による物理的なストレス等も考慮して耐用期間を定める必要がある。

耐用期間の設定方法には統一された基準はなく、構成要素の設計上の寿命や製品試験などから、各社

の自己基準で設定される。その設定期間内での使用を想定した試験を実施して、定められた機能・性能が確保できることを確認する必要がある。

また、滅菌済みディスポーザブル医療機器では、包装を開封しない限り滅菌が保たれているが、それぞれの製品毎に滅菌有効期限が定められている。製品の素材、包装素材・形態や滅菌方法により有効期限の設定は異なることから、開発段階での検証が必要である。

2. 3 レギュラトリーサイエンスへの取り組み

製造販売承認申請や認証、そして治験を行うためには、「その医療機器がいつ、どこで、誰が、いかなる発想のもとに開発したか、開発のきっかけとなったものは何であったのか、その後どのような目的で製品を開発し、どのように検討し、製品ができたのか、さらにどのようなデータから十分な有効性、安全性が確認され、どのように有用性が評価されたか」とを分かりやすく論理的に説明をしなければならない。これを行うことが、実学としてのレギュラトリーサイエンスを実践するということである。

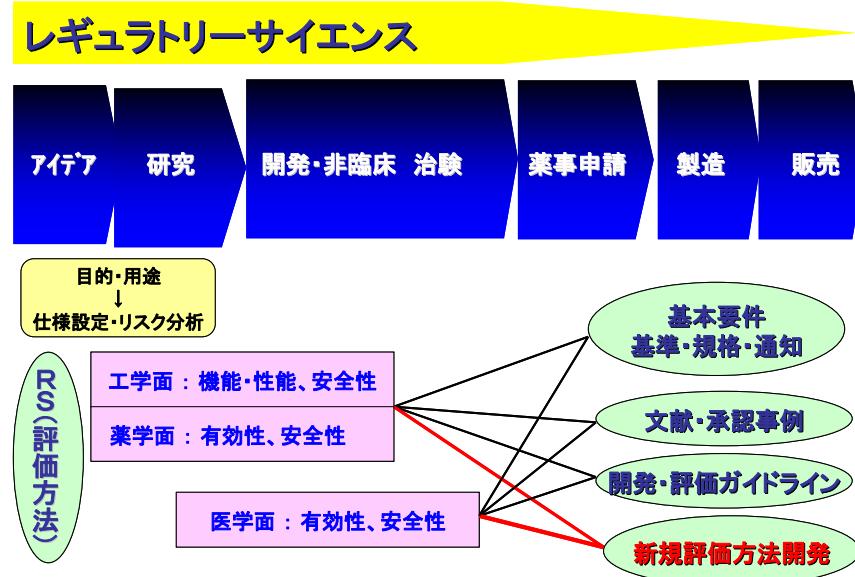



図 2.3−1 開発プロセスと RS

つまり、研究開発における設計のインプット、アウトプット情報や製品評価結果の検証やその妥当性の確認について、エビデンスに基づいた科学的、論理的説明を構築することである。特に、医療機器の品質、耐久性、信頼性、安全性、効能又は効果、性能、使用価値等を評価する上で必要となるすべての項目について、適切な方法で取得した具体的なデータを示すことが求められる。

当該医療機器やその類似品に関する国内外での承認実績や文献や学会報告のような学術研究結果などの資料を入手して、参考にデータ構築を検討することも必要である。新規医療機器開発では、評価方法も並行して開発することが求められることもある。わが国では革新的医療機器の開発と実用化を促進するための行政施策として、次章に記載する次世代医療機器評価指（厚生労働省）、医療機器開発ガイドライン（経済産業省）事業を行っていることから、これら事業を活用して新医療機器の評価方法を開発することも可能である。

しかし、まったく新規の開発である場合や、医療機器の特性上、既存の評価方法が存在しない場合には、評価体系を独自に設定することが求められる。レギュラトリーサイエンスは、このような場面で最も活躍する。この研究過程の成果を、国際スタンダードに繋ぎたいところである。

レギュラトリーサイエンスは、医療機器の実用化開発を行う研究機関の研究者、企業の開発技術者にとっての必須学問といえる。実学としてのレギュラトリーサイエンスを学び、日々の研究開発で実践し、安全で有効性の高い医療機器開発を迅速かつ低コストで行い、我が国発の国際競争力を持った医療機器をいち早く臨床現場に届けられるよう、各位の積極的な取り組みに期待したい。

2．3．1 データ収集

探索や研究といった F/S 段階を終了し、製品開発段階に移行すると、品質システムに定められたとおり、認証、承認申請や治験に向けたデータ収集が行われる。

医療機器には、厚生労働省告示第 122 号にて、医療機器の基準が定められている。これを基本要件という。医療機器は、この基本要件に適合するように設計・製造することが求められており、開発の過程で必ずこの適合性を確認しなければならない。基本要件は、次の 17 項から成り立っている。つまり、「設計」「リスクマネジメント」「医療機器の性能及び機能」「製品の寿命」「輸送及び保管等」「医療機器の有効性」「医療機器の化学的特性等」「微生物汚染等の防止」「製造又は使用環境に対する配慮」「測定又は診断機能に対する配慮」「放射線に対する防御」「能動型医療機器に対する配慮」「機械的危険性に対する配慮」「エネルギーを供給する医療機器に対する配慮」「自己検査医療機器等に対する配慮」「製造業者・製造販売業者が提供する情報」「性能評価」である。各々の項目について、開発機器への適用・不適用、適合の方法と特定文書（JIS、ISO 等の規格文書）の確認が実施される。

これらの要件に適合していることを証明するために、各項目に該当する規格に則った試験が実施され、データパッケージとして取りまとめられる。新規の医療機器では、その安全性、有効性を証明するため適当な規格が存在しない場合がある。その場合は、レギュラトリーサイエンスの項で述べたとおり、科学的にそれらを証明することのできる新たな評価系を構築する必要が出てくる。

（1）データ収集計画

まず、開発品の種類や特性などから、その認証・承認区分を明確にする。次に、認証、承認に必要な項目を把握し、データ収集計画を立てる。このときに、前述の通り、文献検索もデータ収集の一つとして扱う。さらに申請に必要だが、既存の評価方法・規格では得られないデータ収集法を検討する。

機器の設計の妥当性については、基本要件への適合性を示す根拠として用いた規格への適合性（JIS T 0601-1「医用電気機器－第1部：安全に関する一般的要求事項」、JIS T 0993-1「医療機器の生物学的評価－第1部：評価及び試験」などの安全性に関する規格への適合性）を証明する。このために、以下の項目について試験を行いデータを収集する。

①機器の安全性を裏付ける試験

- 物理的、化学的特性
- 電気的安全性及び電磁両立性（EMC/EMI）
- 生物学的安全性
- 放射線に関する安全性
- 機械的安全性

・　安定性および耐久性

②機器の性能を裏付ける試験

③機器の効能を裏付ける試験

④機器の使用方法を裏付ける試験

(2)滅菌に関するデータ収集

大半のディスポーザブル医療機器は、滅菌後に出荷される。滅菌には、EOG ガス滅菌、ガンマ線滅菌、電子線滅菌、高圧蒸気滅菌などがあるが、医療機器のサイズ、材質等を考慮して、適した種類の滅菌方法かつ滅菌条件が選択されている。この滅菌条件は、通常、滅菌バリデーション基準(平成 9 年 7 月 1 日　医薬監第 1 号監視指導課長通知「滅菌バリデーション基準について」)、滅菌バリデーションに関するガイドライン等(平成 9 年 3 月 31 日　薬機第 60 号医療機器開発課長通知「医療用具の放射線滅菌の滅菌線量設定の根拠に関する基準について」や平成 10 年 5 月 1 日　医薬監第 69 号監視指導課長通知「医療用具の滅菌バリデーションに関するガイドラインについて」)等にあわせて実施される。ただし、これらに合致しない場合は、バリデーションを実施した試験方法とその妥当性について説明する必要がある。

そして、これらの取得データを認証、承認申請に向けてとりまとめ、データパッケージとする。

a)認証申請に必要な資料を表 2.3.1-1,2　に示した。これに基づいてデータ収集計画を立案し、必要なデータ収集と添付資料を作成する。

表 2.3.1-1　認証申請書に添付する資料の内容(平成 17 年薬食発第 0331032 号)

添付資料	説明する内容	添付資料の項目
法第23条の2第1項に規定する厚生労働大臣が定める基準への適合性に関する資料	１．申請に係る医療機器が適合性認証基準の定めのある医療機器に該当することを説明する資料	１．品目の総括 ３．機器に関する情報
	２．当該医療機器の使用目的、効能又は効果について説明する資料	１．品目の総括 ３．機器に関する情報
	３．適合性認証基準において引用する日本工業規格への適合性を示す資料	３．機器に関する情報 ４．設計検証及び妥当性確認文書の概要 ５．ラベリング
	４．既存の医療機器と明らかに異なるものではないことを説明する資料	３．機器に関する情報 ３．４　類似医療機器との比較に関する資料
法第41条第3項又は法第42条第2項の規定により基準が設けられている場合にあつては、当該基準への適合性に関する資料	１．基本要件への適合宣言に関する資料 ２．基本要件への適合に関する資料 ３．基本要件への適合性を証明する試験に関する資料	２．基本要件と基本要件への適合性 ４．設計検証及び妥当性確認文書の概要 ６．リスク分析 ７．製造に関する情報
	４．法第 42 条第 2 項による基準への適合性を説明する資料	３．機器に関する情報 ４．設計検証及び妥当性確認文書の概要

表 2.3.1-2 添付資料の構成

1．品目の総括 1.1 品目の概要 2．基本要件と基本要件への適合性 2.1 参照規格一覧 2.2 基本要件及び適合性証拠 3．機器に関する情報 3.1 一般情報 3.2 原材料 3.3 品目情報 3.4 類似医療機器との比較 4．設計検証及び妥当性確認文書の要約 4.1 基本要件への適合 4.1.1 規格への適合性宣言 4.2 基本要件に適合することを示すために用いた規格への適合性 4.2.1 安定性及び耐久性	4.3 適合性認証基準に適合することを証明する資料 4.3.1 適合性認証基準に引用するJISへの適合性を証する試験等 5．表示物 5.1 添付文書（案） 5.2 ラベル（案） 5.3 適合性認証基準において引用するJISにおける要求事項への適合性 6．リスク分析 7．製造に関する情報 7.1 製造工程と製造施設に関する情報 7.2 滅菌方法に関する情報 7.3 品質管理に関する情報

b)承認申請に必要な資料を表 2.3.1-3 に示した。これに基づいてデータ収集計画を立案し、必要なデータ収集と添付資料を作成する。

表 2.3.1-3 添付資料の項目及び資料概要との関係 （平成 17 年 薬食発第 0216002 号）

添付資料	添付資料の項目	資料概要
イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1．起原又は開発の経緯に関する資料 2．外国における使用状況 3．類似医療機器との比較	1．品目の総括 3．機器に関する情報 3．5 類似医療機器との比較
ロ．仕様の設定に関する資料	1．仕様と仕様の設定に関する資料	3．機器に関する情報 3．3 品目仕様
ハ．安定性及び耐久性に関する資料	1．安定性及び耐久性に関する資料	4．設計検証及び妥当性確認文書の概要
ニ．法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料	1．基本要件への適合宣言に関する資料 2．基本要件への適合に関する資料	2．基本要件と基本要件への適合性
ホ．性能に関する資料	1．性能及び安全性を裏付ける試験に関する資料 2．効能を裏付ける試験に関する資料 3．使用方法を裏付ける試験に関する資料	4．設計検証及び妥当性確認文書の概要
		5．ラベリング
ヘ．リスク分析に関する資料	1．リスク分析実施の体制に関する資料 2．重要なハザードに関する資料	6．リスク分析
ト．製造方法に関する資料	1．製造工程と製造施設に関する資料 2．滅菌方法に関する資料 3．品質管理に関する資料	7．製造に関する情報
チ．臨床試験成績に関する資料	1．臨床試験の試験成績に関する資料 2．新医療機器の使用成績等に関する調査実施計画書（案）	4．設計検証及び妥当性確認文書の概要

なお、承認申請時に必要なデータの範囲は、表 2.3.1-4 に示すとおり、申請区分によって異なる。

表 2.3.1-4 添付資料の範囲　　（平成 21 年薬食発第 0327006 号）

申請区分		イ			ロ	ハ	ニ		ホ			ヘ		ト			チ	
		開発			仕様	安定性	基準適合性		性能			リスク分析		製造			臨床	
		1	2	3	1	1	1	2	1	2	3	1	2	1	2	3	1	2
新医療機器等	クラスIV、クラスIII又はII	○	○	○	○	△	○	○	○	△	△	○	○	○	△	○	○	○
改良医療機器	クラスIV、クラスIII又はII (臨床あり)	○	○	○	○	△	○	○	○	△	△	○	○	○	△	○	○	×
	クラスIV、クラスIII又はII (承認基準なし・臨床なし)	○	○	○	○	△	○	○	○	△	△	○	○	○	△	○	×	×
後発医療機器	クラスIV、クラスIII又はII (承認基準なし・臨床なし)	○	○	○	○	△	○	○	○	△	△	○	○	○	△	○	×	×
	クラスIV、クラスIII又はII (承認基準あり・臨床なし)	×	△	○	○	△	○	○	○	△	△	○	○	○	△	○	×	×

記号及び番号は、別表 1 に規定する資料の記号及び番号を示し、○は添付を、×は添付の不要を、△は個々の医療機器により判断されることを意味する。

（注）

承認基準がある医療機器であって、承認基準に適合しないものについては、改良医療機器の「臨床あり」又は改良医療機器の「承認基準なし、臨床なし」若しくは後発医療機器の「承認基準なし、臨床なし」のいずれかに該当し、個別に判断するものとする。

また、申請書類には表 2.3.1-5 の記載項目に沿ったデータを添付する必要がある。

表 2.3.1-5 STED 形式の資料概要の記載項目

１．品目の総括（General Information）
  1.1 品目の概要
  1.2 起原又は発見の経緯及び開発の経験
  1.3 外国における使用状況
２．基本要件と基本要件への適合性（Essential principles and evidence of conformity）
  2.1 参照規格一覧
  2.2 基本要件及び適合性証拠
３．機器に関する情報（Device description）
  3.1 一般情報
  3.2 原材料
  3.3 品目仕様
  3.4 貯蔵方法及び有効期間
  3.5 類似医療機器との比較
４．設計検証及び妥当性確認文書の概要（Summary documents of pre-clinical design verification and validation）
  4.1 一般情報
    (1)規格への適合宣言
  4.2 機器の設計の妥当性確認の概要
    4.2.1 機器の安全性を裏付ける試験
      (1) 物理的、化学的特性
      (2) 電気的安全性及び電磁両立性
      (3) 生物学的安全性
      (4) 放射線に関する安全性
      (5) 機械的安全性
      (6) 安定性及び耐久性
    4.2.2 機器の性能を裏付ける試験
    4.2.3 機器の効能を裏付ける試験
    4.2.2 機器の使用方法を裏付ける試験
  4.3 臨床試験の試験成績
      (1) 臨床試験成績
      (2) 臨床試験成績のまとめ
      (3) その他
５．ラベリング(Labeling)
  5.1 添付文書（案）
  5.2 ラベル（案）
６．リスク分析（Risk analysis）
  6.1 リスク分析実施の体制
  6.2 重要なハザード
７．製造に関する情報（Manufacturing information）
  7.1 製造工程と製造施設に関する情報
  7.2 滅菌方法に関する情報
  7.3 品質管理に関する情報

２．３．２　治験の設定

臨床試験には、比較臨床や一般臨床という種類があり、医療機器の特性によって実施する試験の種類を決定する必要がある。

プロトコールには、対象、症例数、使用方法(用法・用量)、検査・観察項目、使用期間、治験期間などを設定する必要がある。

臨床試験では、試験ごとに試験方法(試験目的、試験の種類、対象選択基準、除外基準、症例数、使用方法、使用期間、観察期間、併用療法、検査・観察項目及び時期、評価方法・評価基準)とその根拠を示す。

また、比較試験を実施した場合には、その対照機器の選択理由も記載する。

２．４　次世代医療機器ガイドライン事業

医療機器とその開発振興に関しては、医療機器産業ビジョンをはじめとして様々な施策が採られている。革新的な医療機器の開発と実用化に関しては、次世代医療機器ガイドライン事業をあげることができる。

次世代医療機器ガイドライン事業は公式には、医療機器開発ガイドライン（以下、開発ガイドライン）と次世代医療機器評価指標（以下、評価指標）の策定を行う2つの施策からなる。

医療機器の特徴は、その基盤技術の多様性、開発後も改良が続くこと、そのスピードの速さ等があげられる。一方、新技術をどのように評価するかについては、新しいが故に評価ノウハウの蓄積がないことが革新的医療機器の開発から上市までのスピードを低下させる要因として認識されてきた。

そこで、数年後に実用化が期待される新しい医療機器（次世代医療機器）を対象として、開発の迅速化及び薬事審査の円滑化をめざして、平成 17 年度より経済産業省と厚生労働省が合同で検討会を運営している。両省が合同で検討することにより、医療機器の開発段階から承認審査までを見通した、開発ガイドライン及び審査にかかる評価指標の作成によって、革新的な医療機器の医療現場への迅速な導入を目指している。

注：厚労省側で作成する文書は「次世代医療機器評価指標」と呼ばれる。「審査ガイドライン」と呼ばれるものは別に存在しているので混同しないように注意する必要がある。審査ガイドラインについては、http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iryokiki/iryokikiguideline.html を参照されたい。

２．４．１　開発ガイドライン／評価指標とは

（1）医療機器開発ガイドライン

開発ガイドラインは、特に重要な幾つかの分野における革新的な医療機器の効率的な開発と迅速な評価に役立つように、執筆の時点で考えられる範囲で研究開発に必要な技術要件をまとめたものである。経済産業省がホームページで公開している[1)]。

カバーする範囲：

基本的には、厚生労働省の次世代医療機器評価指標と対をなすが、必ずしも一対一には対応しない。開発ガイドラインでは、培養施設などのインフラに関する設計指針や、トレーニング課程の設計指針（公表準備中）など、薬事法上の医療機器に該当しないものや、位置的性能の品質担保に関するガイドラインの様に、理解が容易でない概念の解説を中心にするものなど、医療機器の研究開発に関する幅広い事柄を扱っている。

（2）次世代医療機器評価指標

評価指標は、次世代医療機器の承認審査で参考とされる審査の道しるべである。厚生労働省が医療機器審査管理室長名で通知として発出している。

医療機器は、不具合が生じた場合の人体へのリスクの程度に応じて、I（リスクが極めて低い）から IV（生命の危険に直結するおそれがある）までの4段階に分類されている。製造販売規制も、クラスに応じて届け出（クラス I）、認証（クラス II）、承認（クラス III 及び IV）となっている。認証基準あるいは承認基準がある品目に該当する医療機器は、その基準への適合性を示せばよく、評価項目は具体的に示され、円滑な評価プロセスとなる。これらの基準は、承認審査の前例の蓄積を元に策定される。しかし、次世代医療機器（審査時には新医療機器となる）では、承認前例がないので該当する基準等はなく、また審査側にも審査経験がないこととなる。これが審査の遅滞の原因の一つとなりうる。評価指標はこの問題の解消をねらう

ものである。図2.4-1の上部に、医療機器の開発から製造･販売までに関連する薬事の流れを簡単に示しているが、評価指標は☆印のところ、すなわち、承認審査で使われる。

☆医療機器の審査

医療機器	審査基準等
一般医療機器　　　クラスI	なし（承認･認証不要）
管理医療機器　　　クラスII	認証基準（JIS規格）
高度管理医療機器 クラスIII, IV	承認基準（JIS規格）
新医療機器(次世代)	評価指標

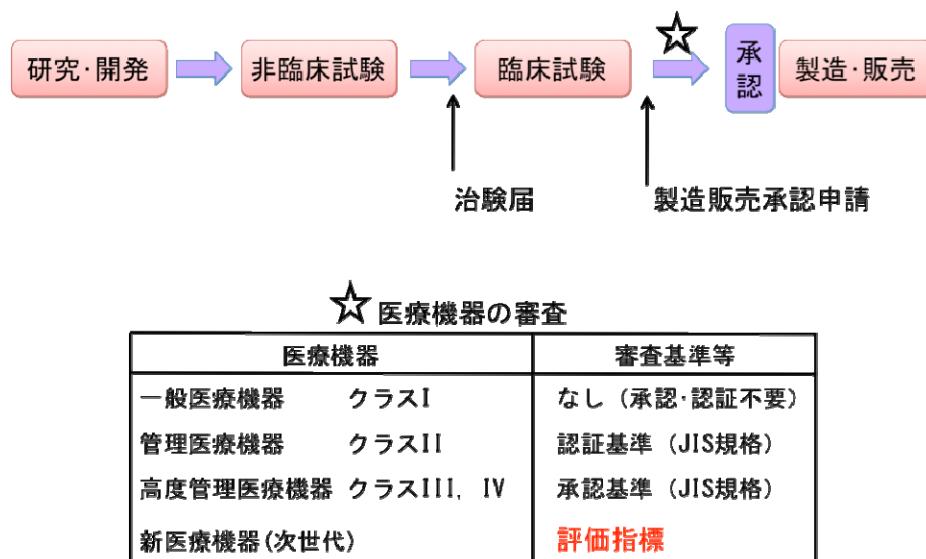



図 2.4-1　評価指標はどこで使われるか？

通知「次世代医療機器評価指標の公表について」には、以下の記載がある。

「評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化の観点から、製品の評価において着目すべき事項(評価項目)を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。」

加えて、医療機器の開発者にとっても審査での評価項目がわかれば、その項目に注意して機器の設計、開発を行えばよく、評価指標は開発の迅速化にも寄与することになる。

ここで、既に発出された評価指標について、特性の異なる 2 種の医療機器(人工心臓と関節軟骨)を例にあげ、記載されている「評価にあたって留意すべき事項」の概要を紹介する。

A. 次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標 [1)]

「評価に際して留意すべき事項」

1)基本的事項

･開発の経緯、品目仕様等

･日常の行動、移動環境、機器の皮膚、臓器、及び器官の圧迫、機器の騒音･振動、荷重負担、アラーム、環境に対する影響の可能性

2)非臨床試験

･In vitro 評価

血液ポンプ、カニューレ、駆動制御装置、及びエネルギー関連機器等の性能、安全性、耐久性

原材料に係る生物学的安全性

電気的安全性

・In vivo 評価

実験動物、実験プロトコール、及び評価

3)臨床試験の要件

3-1. 臨床試験の実施にあたって

3-2. 臨床試験計画書(治験対象、使用目的と適用条件、症例数と治験実施期間、実施医療機関、試験中の有害事象が生じた時の対応等)

B. 関節軟骨再生に関する評価指標 [4)]

「評価にあたって留意すべき事項」

細胞数及び生存率

確認試験

細胞の純度試験

細胞の培養期間の妥当性

非細胞材料および最終製品の生体適合性

力学的適合試験

製品の安定性試験

細胞の造腫瘍性・過形成

効能試験

医療機器は多種・多様であり、上記 A 及び B のように、機器によって留意すべき事項も大きく変わる。

評価指標を踏まえて、審査側がどのように審査したかは、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)のホームページに掲載されている審査報告書 [6)]が参考になる。国産の植込み型補助人工心臓2件が同時に、平成 22 年 12 月 8 日に製造販売承認を取得したが、この承認を後押しした要因の一つが、上記 A. 次世代型高機能人工心臓の臨床評価に関する評価指標で、審査の迅速化に寄与したものと考えられる。現在承認審査中の関節軟骨では、B. 関節軟骨再生に関する評価指標 [4)]が参照されているものと思われる。

表 2.4-1 公開された開発ガイドライン／次世代医療機器評価指標　　　（平成 24 年 2 月現在）

医療機器開発ガイドライン	次世代医療機器評価指標
高機能人工心臓システム	次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標[1]
DNAチップ	DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬[1]
ナビゲーション医療分野共通	軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置[3]
骨折整復支援システム	骨折整復支援装置[2]
脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム	関節手術支援装置[2]
ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保	
ハイブリッド型人工骨･骨補填材	
次世代（高機能）人工股関節	
カスタムメイド骨接合材料	整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラント[4]
	整形外科用カスタムメイド人工股関節[5]
ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン	重症心不全細胞治療用細胞シート[2]
除染パスボックス設計ガイドライン	角膜上皮細胞シート[2]
	角膜内皮細胞シート[3]
	関節軟骨再生に関する評価指標[4]
	歯周組織治療用細胞シート[5]
植込み型神経刺激装置	神経機能修復装置[4]
	コンピュータ診断支援装置に関する評価指標[5]

２．４．２　開発ガイドライン／評価指標の活用法

（1）開発ガイドライン／評価指標の位置づけ

最初にお断りしておくと、「文言通り適用すれば開発が速く、承認が楽に取れる」開発ガイドライン・評価指標は無いと思っておいた方が良い。その様には作られていないからである。

工業規格や承認基準等の対象が、ある程度技術的に熟して臨床実績もある医療機器を対象とするのに対して、開発ガイドラインや評価指標は未だ市場に出ていない医療機器を対象としている。策定後に、技術的に予想しなかった発達を遂げたり、想定していなかった臨床上の使われ方をする可能性、逆に想定外のリスクが浮上する可能性もある。

また、工業規格や承認基準などは、工業標準法や計量法、薬事法などにその存在の根拠（法的根拠）があるのに対して、開発ガイドライン及び評価指標は行政が自主的に行っている活動であり、法的根拠は

ない。工業規格や承認基準などの内容は法規体系の一部と言える。それ故に仮に技術や臨床が想定外の発展を遂げて規格や基準の内容が適合しない状況となると、法規が実態と反する困った事態となる。これを避けるために規格等に記載される内容は技術的に成熟したものに限られる。そのため工業規格や承認基準の改正には多大な手間と時間を要する。

そこで、開発ガイドライン及び評価指標は、フットワークを軽くすることを心がけている。その反面、「参考にすると役に立つかも知れない道しるべ」という曖昧な位置づけになっている。曖昧だが、策定する側も利用する側もフレキシビリティをもって解釈することができるといえる。逆に、だからこそ「文言通り適用すれば良い」という訳にいかないのである。

（2）どう探すか

ガイドライン類を活用するには、まず開発中あるいは開発を検討している機器やアイディアに該当する基準などがあるかどうかを探すこととなる。実際には、次の順番で探すことになる。

承認基準・認証基準　→　審査ガイドライン　→　開発ガイドライン・評価指標

すなわち、開発ガイドラインと評価指標は「最後の切り札」である。また、これとは別に国際基準(ISO/IEC)・JIS 規格などの工業規格の中から該当するものを探す必要も出てくる。開発ガイドライン・評価指標では参考となる規格類を列挙するようにしているが、近年は ISO/IEC の改正、更新が頻繁に行われているので、常に最新動向を追う必要がある。

（3）どう使うか

上に述べたように、開発ガイドライン・評価指標は「参考にすると役に立つかも知れない道しるべ」でしかない。その通りにやっても審査官が異なる解釈をしたり情報不足と判断する可能性がある。また、既存の開発ガイドライン・評価指標が何の迷いもなくどんぴしゃりと当てはまるケースは少ないのではないだろうか。

開発ガイドライン・評価指標はその文言だけを鵜呑みにするやり方で読んではいけないのである。なぜそう書かれているかを理解する必要がある。それには、開発ガイドライン・評価指標を策定した開発 WG・審査WGが作成した年次報告書を入手して精読することをお奨めする。報告書はそれぞれのWG事務局（後述）を運営する（独）産業技術総合研究所、国立医薬品食品衛生研究所のホームページからダウンロードできる。

また、余裕があれば他のトピックの報告書も読んでみると、示唆するものが見つかるかも知れない。それぞれの開発ガイドライン・評価指標の骨格になっているロジックを読み取って、当てはまるかどうかを吟味していく作業が大事である。

２．４．３　開発ガイドライン／評価指標の策定手順

開発中あるいは開発を検討している医療機器やアイデアに適用可能な開発ガイドライン・評価指標が見当たらない場合、行政側と相談するなどして新たに作ることも可能である。これらがどのように策定されるかを見ていく。

（1）合同検討会（医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）及び次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）合同検討会）

合同検討会は、有識者数名から構成される委員会である。合同検討会の概要を図 2.4-2 に示す。

合同検討会では、実現可能性や臨床現場におけるニーズに着目して対象となる医療機器を選定し、対象機器について二つのWGが作成したガイドライン等を承認する。具体的には、開発作業部会（WG）と審査 WG が、それぞれ開発ガイドラインと評価指標を作成している。

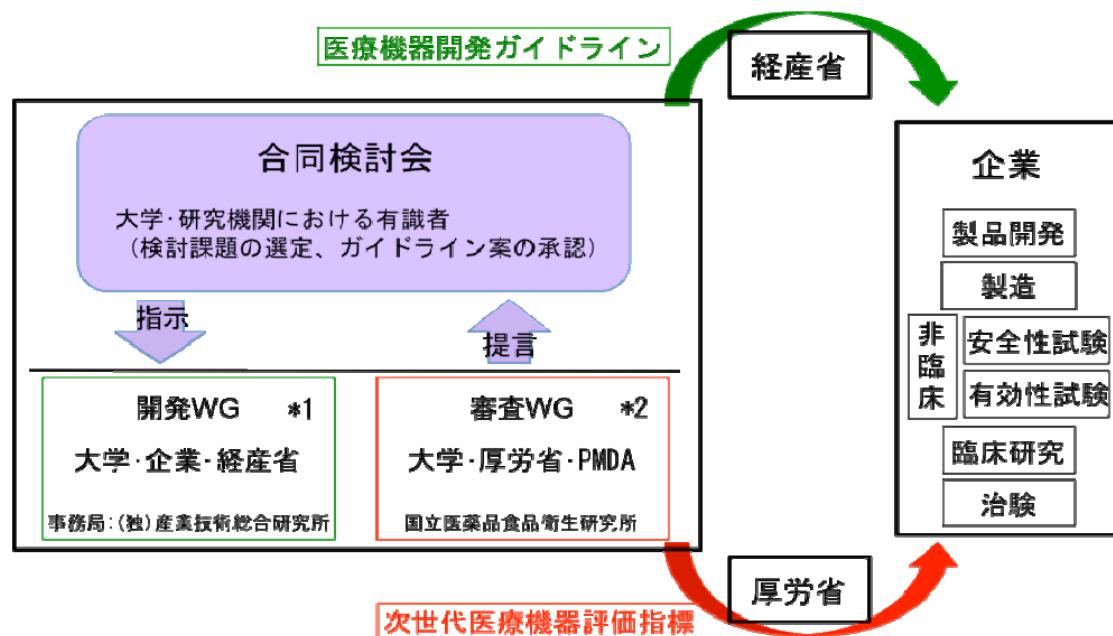



図 2.4-2　医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）及び次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）合同検討会概要

【スコープ・テーマの選定方法】

開発ガイドラインのテーマとなる機器やトピックは、経済産業省と厚生労働省の合同検討会で選定される。その会議に諮る前の段階で、医機連・METISなど業界団体を通しての提案、関連学会などから行政に直接働きかける提案などを集めて下準備を行っている。

（2）開発 WG

経済産業省商務情報政策局の委託をうけて、(独）産業技術総合研究所が、事務局を担当している。開発 WG の構成は、学識経験者（技術および医療）と産業界の代表者数名により構成される。

（3）審査 WG

厚生労働省の担当部局である医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室からの委託をうけて、国立医薬品食品衛生研究所医療機器部が事務局を担当している。

審査 WG の構成は主に大学の臨床医からなり、平成 17 年度から平成 22 年度までに、のべ 21 の WG

をたちあげ、そこにはのべ 147 名の委員に参画いただいた。承認前例のない次世代医療機器では審査側の審査経験も乏しく、画期的な新医療機器の発展を妨げずに審査の迅速化に資する評価指標を作成するために、柔軟に議論をかわしている。審査の迅速化という観点から、どの事項が審査のクリティカルパスになるか、非臨床から臨床への移行に際してどのようなエンドポイントを確認しておく必要があるか、に着目して評価指標を作成している。

2．4．4 ガイドラインの成功事例

とくに、次世代人工心臓開発ガイドライン・評価指標は、2010 年に承認された国産の人工心臓の申請と承認の迅速化に貢献した。人工心臓評価指標では、臨床評価のプロトコール設計を含めて超えるべきハードルが明記された [1)]。評価指標本文だけでなく、附属書としてワーキンググループの意見が示され、そこに重要な事項や、本文よりも踏み込んだ記載がされた。

ただし、「人工心臓の早期承認はガイドラインの功績」であるとは断言できない側面もある。まず、人工心臓という「医療機器の中では古典的な分野」で、これまでの蓄積が多くあったことを無視できない。そして、研究のコミュニティが成熟していて、その指導者たちが強力にリーダーシップを発揮して、産学官をうまくまとめていた。またガイドラインだけでなく、関連医学会による施設基準の整備、早期承認を求める7万人署名などが切れ目無く用意された。これらの不断の努力の積み重ねによるものと言える。

なかでも見逃せないのが、「内外での治験の結果が共有されていること」である。人工心臓の開発者の間では、どの社の試作機が治験で何症例実施されて承認になった、どの試作機が何例までの予定で治験中だ、といった情報がオープンになっている。これは、治験を実施していること自体を企業秘密として表に出したがらないこの業界にあっては異例である。聞けば、治験の契約において、臨床試験の成績のうち被験者の状態に関することは、秘密保持の拘束をうけない契約になっているとのこと。

情報の隠蔽が起こると、他社に波及して分野全体がそうなる。その分野の研究者たちが全体像を知るまでに時間がかかるだけでなく、PMDA の審査員も審査（承認）の勘所をつかむのに時間がかかることが予想される。

企業にとって、新企画を早めに公開することは商機を失う可能性もあり、勇気の要ることであろう。それでも今後のガイドライン策定にあたっては、情報のオープンを積極的にお願いするものになっていくと思われる。

2．4．5 国際標準(ISO/IEC)化

経済産業省では、開発ガイドラインの内容を積極的に国際標準などの規格策定に移行する施策をとっている。現在、人工心臓に関する規格化、ナビゲーション医療に関する規格化の活動を進めている。

その理由とメリットであるが、国際的な戦略と評価指標の将来の承認基準などへの移行をにらんだものである。従来の規格策定では、ある技術が成熟して安定してから内容を抽出して TR 作成などを経て JIS 規格を策定し、しかる後に ISO や IEC に提案しというゆっくりした流れを取っていた。しかし近年は海外から技術誕生後の早い時期から国際規格化の動きが出ている。また医療機器関連規格では国際整合が事実上必須であり、多くの JIS 規格が国際規格の翻訳規格である。ならば、最初から我が国からも国際基準

として規格化することが得策である。

海外からフライングではないかと思う位若い技術を規格化する動きが出ることもある。それに対して、「日本では既にこういう guidance を運用している」というのは重みのある発言になる。またガイドライン策定にあたっては手持ちの情報を開示するなどの痛みを伴うが、ガイドライン類を国際標準にすることで、大きなメリットにすることも期待できる。

【参考資料】

次世代医療機器評価指標：

1）平成 20 年 4 月 4 日付け薬食機発第 0404002 号

2）平成 22 年 1 月 18 日付け薬食機発 0118 第 1 号

3）平成 22 年 5 月 28 日付け薬食機発 0528 第 1 号

4）平成 22 年 12 月 15 日付け薬食機発 1215 第 1 号

5）平成 23 年 12 月 7 日付け薬食機発 1207 第 1 号

6）PMDA 審査報告書検索　http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_kiki_index.html

7）審査 WG 報告書　http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/

医療機器開発ガイドライン：

1）経済産業省ホームページ

http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/index.html

2）開発 WG 報告書　http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/

２．５　医療機器の特性に応じた考え方と事例

医療機器の評価は医薬品評価とは異なる側面を持つ。現在医薬品は、薬剤特性の違いにより細部の違いはあるが、phase I,II,III と進む方法論（レギュラトリーサイエンス）はほぼ確立されている。Phase III は検証試験ともよばれ、ランダム化されて薬剤の効果を評価するのが一般的である。ランダム化はバイアスを排除するには現時点で最も科学的な方法であり、希少疾患を対象とする場合や確立された標準治療が存在しない場合を除き、検証のために必要であるとされている。

一方、医療機器の場合は多種多様であるために、対象機器に応じてそれぞれの方法で効能を評価してきた。患者に接しない医療機器（例　手術用顕微鏡）から薬剤を併用した治療機器（例　薬剤溶出ステント）まで幅広い。したがって認可に必要な評価も機械的電気的安全性が担保され医工学的な基本性能を有すれば良いものから、ランダム化試験での評価が必要なものまである。近年医療機器の評価法において薬剤の評価法の影響をうけ、医療機器の検証にもすべてランダム化試験が必要との風潮が出てきている。しかし、患者や病変への作用がコントロール（投与量と投与方法）できる薬剤とことなり、医療機器の中には治療者の経験や技術によって患者への作用や治療結果が大きく異なることがある。この治療者間のみならず治療毎の技術バイアスが大きく、通常のランダム化では効果が検出できず、誤った結論となる場合がある。また、新規の技術を担う医療機器が登場した場合、これまで極められてきた旧来の技術と未だ最適化されていない新技術の比較では、成績において後者の優越性を示せないことも多い。

そこで今回、医療機器が直接治療効果の本質を担うもの（直接作用型）と、治療効果をサポートするも

の(間接作用型)と分類し、実例をあげて検証方法を検討したい。直接作用型には、難治性てんかんに対する迷走神経刺激装置や長寿命型人工関節を具体例として提示する。間接作用型には、手術用顕微鏡や手術用ナビゲーション装置があるが、手術用顕微鏡のランダム化研究は渉猟し得た限り2件のみでどちらも顕微鏡自体の有用性に関するものでなく、治療方法の比較であった。そこで今回はナビゲーション装置を例示する。

直接作用型: ステント、迷走神経刺激、人工関節、ペースメーカ

間接作用型: 手術用顕微鏡、ナビゲーション

図 2.5 手術用顕微鏡(三鷹光器)

2.5.1 直接作用型医療機器とその評価

2.5.1-1 迷走神経刺激装置(VNS)の薬事承認取得までの経緯から見た RS の重要性

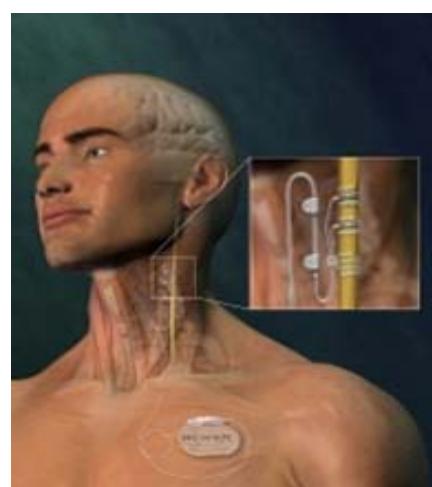
(1)植込み型迷走神経刺激装置の承認取得経緯

1)製品概要

本製品は、迷走神経に微弱な電気刺激を慢性的に行なうことによって、薬が効かないてんかん発作を患う患者さん(開頭手術で治療可能な場合を除く)の発作頻度を軽減することを目的とした、植え込み型の電気刺激装置であり、Cyberonics Inc.(サイベロニクス インク、本社:アメリカ テキサス、CEO: Daniel J. Moore)により開発された。

左胸部に電気パルスを発生させるパルスジェネレータを植え込み、左頸部の迷走神経束に神経を刺激するためのリードを巻きつけて使用する。(図 2.5.1-1、図 2.5.1-2)

図 2.5.1-1 植込みイメージ

植え込み後は、専用のプログラム装置(図 2.5.1-3)を植込み部の体表に当て、体外から刺激電流の強さ、刺激時間、刺激休止時間などのパルスジェネレータの設定の変更や記録データの抽出ができ、患者さんのフォローアップが可能である。

植込み当初は弱い刺激で短時間から開始して徐々に強め、刺激時間を長くしていく。外来で定期的にチェックを行い副作用の起こらない範囲で最大のパラメータに設定する必要がある。

欧米においては、1994年にCEマークを取得、1997年FDAにより難治性てんかんに対する治療機器として認可された。 国内では、2010年に薬事承認が取得され、迷走神経刺激装置 VNSシステム(抗発作用迷走神経電気刺激装置)として現在販売されている。 国内で診断の付いたてんかんの患者さんの数は約20万人で、そのうち約30%は薬物療法の効果がない難治性てんかんと言われており、今後日本においても、薬が効かないてんかん発作を患う患者さんにとって、薬剤治療・開頭手術に加えて新たな治療の選択肢として大いに期待される製品である。

図 2.5.1-2 パルスジェネレータ、リード　　**図 2.5.1-3 プログラム装置**

2)開発の経緯

迷走神経の刺激による脳波の変化、てんかん性異常波の減少については、胃潰瘍に対する迷走神経切断術の動物実験で脳波変化が認められたことをきっかけに、かなり古くから研究・発表がなされている。「治療法」としての開発が始まったきっかけは、1980年代前半に行われたアメリカの生理学者Zabara博士による動物実験[1)]である。 彼は、夫人の妊娠中に受けたラマーズ法の講義から迷走神経刺激による中枢神経抑制作用に興味を持ち、1952 年に発表された「ネコを用いた迷走神経刺激による脳波変化の報告[2)]」にヒントを得て、迷走神経刺激によるてんかん治療のアイデアを思いついた。

動物実験による効果の確認には、薬での効果の確認にも用いられる”てんかん”モデルの実験動物を使用して行なわれた。 薬や電気刺激などによりてんかんを誘発された動物(犬、猿、ラット)に迷走神経刺激を行い、様々なモデルに於いて刺激の強さや継続時間を変化させて行なわれた。 VNS の効果は全般的に様々な脳のモデルにおいて、発作の頻度及び/または持続時間を減少させ、またこれは刺激の強さや刺激時間に依存することも確認された。 しかしながら、これらの研究はこの効果がVNSによるものであることを特定するには至らなかった。

安全性の確認では神経の組織学的解析がおこなわれ、スパイラル電極による電気的な損傷は確認さ

れなかった。また、適切に装着された電極においては機械的な損傷も確認されなかった。 大きな軸索での圧縮損傷は 4 匹のうち 2 匹で確認された。羊での実験は 9 匹に対して行なわれ、少なくとも装置を 10 ヶ月装着し、そのうち 3 ヶ月間以上刺激を行なった3匹の羊の神経を採取して解析が行なわれた。結果は刺激の有無に関わらず神経線維には変性・再生・損傷は確認されなかった。 組織学解析のための3匹の動物では、神経鞘の繊維化と脂肪浸潤が見られた。 全体的には、迷走神経刺激は迷走神経の軸索に損傷を与えず安全に実施されるであろう事とスパイラル電極のデザインが慢性治療に適している事が、実験により示唆された。

その他にデバイステストとして、CE マークの"型式試験"と prEN45502-1:1993、 Active Implantable Medical Devices と Commission of the European Communities Council Directive 90/385/EEC、93/42/EEC、 93/68/EEC の Annex1、 Annex3 が実施された。

また、"認証試験"として International Standards Organization(ISO)、 European Standards(EN)、European Committee for Standardization (CEN/CENELEC)、 and International Electrotechnical Commission(IEC) standards、 American Society for Testing and Materials(ASTM)、 National Safe Transit Association(NSTA)、 Medical Device Standards(MDS)、 United States Pharmacopeia(USP) Standards など、130 以上の試験が実施された後、1988 年にアメリカで Cyberonics 社の刺激装置を使った最初の臨床応用が開始された。

3）海外での治験

a） 治験概要

本システムについて、1988 年から 1996 年にかけて 5 つの多施設共同(米国 40、ドイツ 2、 カナダ 1、オランダ 1、 スウェーデン 1)により治験(E01～E05)が実施され、これらの試験では合計 450 例の患者さんに対し 611 個の装置が植込まれた。

以下に試験概要を示す。

E01 (1988-1989)

迷走神経刺激を難治性てんかんの治療法として確立するために行われた。

平均年齢 31.6 歳、計 10 人の患者さんを対象に評価が行われ、植込み後から回復期間、刺激（治療）期間、刺激停止（プラセボ）期間にて観察を行い、1 日あたりの発作発生回数が治療前と比較してどれだけ変化したかによって有効性を評価した。

E02 (1990-1993)

本システムの有効性に関するデータを収集するために、4 症例を対象に評価された試験である（本来は 85 症例程度による試験が行われる予定であったが、間もなく E03 試験を着手し、そちらへ移行した事にともない本試験は少症例数に留まった）。 E0 と同じく回復期間をおいて治療期間、刺激（治療）期間について観察を行い、発作発生頻度が治療前と比較してどれだけ変化したかによって有効性を評価した。

E03 (1990-1993)

刺激パラメータの違いにより治療効果に差があるのか否かを実証するため、115 症例を対象に、無作為化、二重盲検、アクティブコントロールにて評価が実施された。患者さんは HIGH 群(より高いエネルギー

で刺激を行なう群)と LOW 群(HIGH と比較して低いエネルギーで刺激を行う群)に振り分けられ、それぞれの発作発生頻度の変化が観察された。

E04 (1991-1996)

迷走神経刺激により発作の頻度が減少することを証明するため、123 症例を対象に評価された非盲検(オープンラベル)試験である。本試験は、それまでの試験において除外された難治性てんかん症例(12 歳以下、全般てんかん、発生頻度 6 回未満/月)を対象に含め実施された。

E05 (1995-1996)

迷走神経刺激装置による治療が意識障害を伴う難治性てんかんの補助療法として有効であることを証明するため、無作為化、二重盲検化されたアクティブコントロール試験であり、198 症例について E03 と同様に HIGH 群および LOW 群の差異について評価された。

表 2.5.1-1 試験の概要

試験	E01	E02	E04	E03	E05
試験のタイプ	長期間 パイロット スタディ		長期間 オープン スタディ	無作為 並列研究	
施設数	3	2	24	17	20
患者数	10	4	123	115	198
年齢(範囲)	32 (20-58)	33 (18-42)	24 (3-63)	33 (13-57)	33 (13-60)
女性の数(%)	4 (36%)	2 (50%)	57 (46%)	43 (37%)	104 (52%)
てんかん罹患年数(範囲)	22 (13-32)	20 (5-36)	17 (0.8-48)	21 (4-47)	23 (2-52)
発作の種類	部分	部分	全タイプ	部分	部分
治療開始前の観察期間(週)	2 - 4	3 - 6	3 - 6	-4 - 0	-12 - 0
試験参加時における抗てんかん薬投薬回数	1 - 2	1 - 2	データ なし	0 - 3	1 - 3
試験実施中の抗てんかん薬平均投与回数	1.0	1.0	2.2	2.1	2.1
ベースライン期間における1日あたりの発作回数中央値	0.6	0.42	0.65	H 0.70 L 0.85	H 0.58 L 0.51

b)試験結果

ア)有効性:

治療の効果について前述した E01～ E05 の治験を通じて、全体での発作頻度の減少率は、E04 を除き平均で 24%～40%(E03、E05 においては HIGH 群)であった。 また、1 日あたりのてんかん発作回数が 50%以上減少した症例の比率も、23%～50%(E03、E05 においては HIGH 群)と報告された。 E04 の

減少率の平均値である 7%という数値については、他の試験の結果と比較して低い値であったが、t 検定（p≦0.05）により統計学的に有意な減少であることが確認されており、その他の評価値（減少率の中央値22%、50%以上の発作回数の低減を示した患者さんの割合 29%）を併せ総合的に判定した結果「本システムは有効であった」と報告された。

刺激パラメータによる効果の差についての 2 つのアクティブコントロール試験（E03、E05）において、HIGH 群の発作頻度の平均減少率が 24%および 28%、LOW 群では 6%および 15%であった。また、50%以上の減少率を示した症例の比率については、HIGH 群で 30%および 23%、LOW 群で 14%および 16%であった。 このことから、HIGH 群と LOW 群との間で数値上効果に有意差が認められるものの、両群ともに発生頻度の減少効果があり、システムは治療に有効であると結論付けられた。

イ）安全性：

前述した E03、E05 の治験の中で、長期間（3 ケ月以上）フォローアップされた無作為の症例の有害事象について評価が行われ、その結果以下のとおり報告されている。

重篤な有害事象は 17 患者さんにおいて発生し、手術に起因するものが 13 患者さんで、本システムを使用した刺激に起因する重篤な有害事象は 4 症例であった。 本システムを使用した重篤な有害事象としては、重篤な呼吸困難、低酸素症、手術中の刺激試験による一過性の心停止等が発生したが、いずれも回復してその後の刺激でも問題なく治療が続けられた。

重篤でない有害事象としては、変声、咳の増加、咽頭炎、知覚異常、軽度の呼吸困難、消化不良、吐き気等が報告されたが、咳やのどの痛み、変声などについては、刺激条件を調節すれば消失することも確認された。 のどや首の痛みや違和感は、電気刺激が迷走神経の近傍を並行する感覚神経（上喉頭神経の枝）に影響を与えることにより生じると考えられており、変声についても迷走神経近傍を並行する反回神経への影響であると考えられている。 これらの有害事象の中では、変声がもっとも多く経験されたが、治療を継続する過程でしだいに減少していった。

また、てんかん患者さんでは、突然死： SUDEP(Sudden Unexpected Death in Epilepsy) があり、上記の治験 5 件のうち 4 件で報告された。 その後本装置での治療患者さんのコホート調査では、 1,819 患者さん（3176.3 患者 x 年）を対象にした場合に、 SUDEP は 25 名であり、これは統計学的には薬剤加療の難治てんかん患者さんでの出現率との差異がないことが示された。

表.2.5.1-2　試験結果

試験	E01	E02	E04	E03	E05
有効性解析に登録された患者数	10	4	116	114	196
1 日あたりの発作回数の減少率中央値	32%	48%	22%	H：23% L：6%	H：23% L：21%
1 日あたりの発作回数の減少率平均	24%	40%	7%	H：24% L：6%	H：28% L：15%
平均からの偏差 (HIGH 群/LOW 群)	―	―	―	17% (3%/31%)	13% (2%/23%)
1 日あたりの発作回数が 50%以上減少した症例の比率	30%	50%	29%	H：30% L：14%	H：23% L：16%

4）国内での承認取得

本邦においては、当時の厚生省薬務局医療機器開発課から 2 施設 60 症例を要求されたが、米国のデータを元データとして、30 症例の本邦データを補完データとして申請することが面談で確認された後、1992 年 10 月 ～ 1997 年 11 月にかけて 5 年間の非盲検治験が行なわれた。 18 才以上の 34 症例の難治てんかん発作の患者さんに対して（部分発作、2 次性全般化発作が4回/月以上で出現）手術後 6 ヶ月までの期間での治療効果を判定し、平均発作減少率は 43％で、60％以上の発作減少を示した患者さんは 45.5%だった。 また、9 例で嗄声、咽頭違和感などを認めたが、重篤な副作用は無かった。 試験中死亡例が 2 例あり、1例は剖検で虚血性心不全と診断され、もう1例はてんかん発作後の窒息（上記のSUDEP）であり、2 例ともに治験との直接の因果関係はないと最終的には判断された。

この治験結果を受け、本製品は 1998 年に薬事承認取得のための申請がなされたが、審査には 6 年以上の歳月を費やした。その間に申請企業の買収、申請製品のモデルチェンジ等があり、結果として 2005 年に同企業より申請が取り下げられた。

その後、てんかん外科学会からの強い要請により 2008 年に「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」（厚生労働省 医薬食品局） に挙げられ、2008 年 3 月に当該研究会で優先審査の条件に該当と認められた。 優先審査の対象として取り上げられてからは、評価ワーキンググループによる治験の必要性の有無の評価や、専門医や植込み実績を持つ医師への実際のヒヤリングが参考とされて、2008 年 7 月に「既存の臨床データを評価すること」と報告されたことや、この時点で、全世界 64 カ国で実に 7 万台以上の販売実績があったことなどから、改めての本邦での追加治験の必要は無いと判断され、他の輸入業者より薬事申請が行われ、2010 年 1 月に薬事承認が取得された。

（2）考察

本邦での治験の開始から薬事承認取得まで、途中で申請取下げ、再申請などが有ったものの実に 18 年の期間を要した。 治験の期間は 5 年間であったが、実際には 1 例目の死亡報告後に旧厚生省より、

- 全ての治験医師への報告と各医師の意見の報告。
- 海外での全ての突然死の報告。
- 植込み前後のホルター心電図検査の実施と循環器担当医師の判断の取得。
- ホルター心電図検査を含めたプロトコールの改定および各施設で治験契約の再締結。

などの指示があり、これらに対応して植込み再開にこぎ着けるまでにほぼ1年を要した。
その後、治験が終了して薬事申請が行われたが、申請会社からの取り下げまでの間、審査期間は6年以上もの時間を要した。

新規性の高い製品であればEBMも少なく、それだけに副作用や合併症は様々なものが発現する可能性がある。治験を指導する側は予め入手できる限りの情報を収集するであろうが、それにも限界がある。そこで焦点となるのが効果・効能とリスクの評価となるが、それには審査される側の科学的根拠の準備は勿論の事、指導・審査する側も同じように科学的根拠に基づいた判断と社会的貢献度に基づいたリスク評価のバランスと体制を持つことが重要になる。

(3)まとめ

本装置は、薬剤の効かない難治性てんかんのセカンドチョイスとして使用されており、唯一無二の治療法ではない。 しかし植込み型の治療器という事もあり、米国ではてんかんモデルの実験動物による有効性・安全性の検証や治験が十分に行われた後にFDAの申請・承認が取得された。

本邦での薬事申請に関しては、当時では諸々の事情により、国内治験が終了していたにも関わらず審査期間が長引き、結果として薬事申請は取り下げられた。しかし優先審査の対象として取り上げられてからは、審査側からの協力、学会からの強力なバックアップ、申請側の科学的根拠を示す書類整備および評価ワーキンググループにより全ての治験データが再度評価され、また数人の専門の医師へのヒヤリングなどが行われ、その有効性・安全性および社会貢献度が確認されたことにより、最終的に再申請については早期承認取得が可能となった。 特筆すべきは、ヨーロッパでの実績データや医師のヒヤリングから、効果・効能・有効性・安全性・社会貢献度が的確に評価され、FDAでの適用基準である年齢12歳以上、疾患は二次性全般化発作を含む部分発作とされた規定が、年齢制限も、発作タイプの制限も無い適用申請が承認されたことは画期的なケースでもある。

しかし、最初の治験当時から審査される側と審査する側に、科学的根拠に基づいた効果・効能・安全性・有効性や社会的貢献度とリスクに対する適切な評価の考え方が有ったならば、本装置の治験・申請・審査のそれぞれの過程はスムーズであったと考えられる。

また、今回の例では直接の因果関係は無かったものの治験の初期の段階で虚血性心不全による死亡例があったため、旧厚生省からの指摘事項の対応により必要以上の時間を要してしまった。 治験を行う際には適応症例について検討することが重要であり、またLearning Curveというものは必ず存在する事も十分に考慮する必要がある。 最初の数例は、患者さんの安全を担保する上でも特に慎重に行うことが重要である。

【参考資料】

1) Jacob Zabara, Inhibition of Experimental Seizures in Canines by Repetitive Vagal Stimulation

Epilepsia 1992 33(6):1005-1012
2) Zanchetti A, Wang SC and Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat.　Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1952、4:357-361

２．５．１－２　長寿命型人工関節（AQUALA®）開発の成功例に見るレギュラトリーサイエンスの観点からの医療機器開発のポイント

（１）背景

人工関節置換術は、機能障害を起こした関節を人工関節に置き換える手術であり、患者の痛みを取り除き、機能を回復して生活の質（QOL）を取り戻す治療として医学的に確立している。世界的に社会の高齢化が進む中、人工股関節手術の件数は飛躍的に増加しているが、約 6～18％の頻度で、新たな人工関節に置き換える人工股関節再置換術が発生しており、患者にとっては大きな負担となっている。再置換術の件数は、初回手術の増加に伴い、年々増加すると予測されている。

人工股関節は、大腿骨に挿入する金属性のステムと金属あるいはセラミックスでできた骨頭、それから骨盤骨に取り付ける金属製の臼蓋シェルとその内部にはめ込む超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)製の臼蓋ライナーからなり、骨頭と臼蓋ライナーが摺動部を形成している。

（２）原因と着眼点

再置換術に至る主な原因は、感染を伴わない人工関節の弛みであり、原因の 8 割ほどを占める。人工股関節は、長期間使用すると摺動面（特に UHMWPE 製の臼蓋ライナー）が摩耗し、それによって発生する摩耗粉が異物としてマクロファージに貪食され、活性化されたマクロファージが骨を壊す役割を持つ破骨細胞を刺激することにより、人工股関節の周囲の骨溶解を招き、弛みが生じる。

このような弛みを防ぐために、摩耗粉発生の抑制と、異物反応の抑制のそれぞれについてさまざまな試みがなされてきたが、決定的な解決法には至っていない。今回取り上げる例では、関節軟骨に学んで、両者を同時に解決することを着想している。

（３）解決技術

生体関節軟骨の構造を模倣した表面グラフトポリマー層を、臼蓋ライナーの表面に創ることで、水和潤滑という生体軟骨と同じ潤滑機構を獲得することを目指した。この目的のために、細胞膜の構造を模倣して設計され、高い生体親和性・高潤滑・高保湿力をもつ 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）ポリマーを使用した。このポリマーを用いれば、慴動面に水の薄膜層を形成し、摩擦を低減して摩耗粉の発生を抑制するのみならず、たとえ摩耗粉が生じても、MPC ポリマーの効果で異物反応が起こりにくくなる。

MPC による表面グラフト重合処理工程は、臼蓋ライナーの機械加工後、滅菌前に設定することができる。この処理工程以外はすべて従来の製造方法と同じであり、簡便であった。MPC ポリマー処理により、臼蓋ライナーの摩擦係数は、生体軟骨のそれと同等まで低下し、しかも、処理による基材の物理的・機械的特性の変化は観測されなかった。また、生物学的安全性にも問題がなかった。

（4）シミュレーションと治験

非臨床試験では、研究の早期から人工股関節シミュレーション試験機による歩行模擬試験を行い、ヒトでの長期使用を模擬するデータを蓄積した。その結果、MPC ポリマーで処理した臼蓋ライナーからの摩耗粉の発生量は、未処理群からのそれに比して 1/100 以下まで著しく低減していることが確認された。

これらのデータを踏まえて、国内治験（多施設共同単群非盲検試験）を 2007 年 4 月から 2009 年 10 月に実施した。対象施設は 5 施設、症例数は 80 例、観察期間は手術から 1 年間、主たる評価項目は安全性（不具合がおきない）、副次評価項目は有効性（治療効果）と設定した。その結果、2011 年 10 月に製造承認を受けた。

（5）開発成功のポイント

世界的な人口の高齢化とそれに伴う人工関節手術の増加という状況の下、人工関節の長寿命化と耐久性の改善に関する要求が、先進諸国で共通の課題と認識されており、社会的な要請が高かった。

日常的に患者と接している医師による提案であり、企業が開発したデバイスの依頼治験の実施とは大きく異なること、患者のニーズを的確に満足する内容だったため、予想以上の早さでの臨床治験への参加が集まったこと、安心社会の実現という点で、行政サイドの要求を満足する好的例であったことが、さらに研究開発を後押しした。

世界最高水準の高生体親和型ポリマー技術を導入し、しかも極めて簡便な処理方法を開拓した点は、製品化に大きなインパクトがあった。研究段階で、人工股関節シミュレーション試験機を使用して開発段階の実験を実施した点は、開発過程での問題を先取りし、迅速に対応することに役立った。

PMDA で実施している各種相談制度を積極的に活用することで、研究開発の状況のディスカッションによる規制側との相互理解が促進された。また、JST の制度を有効活用することで、官民協力体制がうまく構築できた。ASTM や ISO などの各種規格の策定段階から関与することで、医療機器に要求されるスペックの把握、規格決定までのプロセスの理解、今後の方向性の予測が可能になった。さらに寄付講座・社会連携講座の設置を通じて、緊密な産学連携体制を構築することができた。

（6）まとめ

関連する産官学民全てのステークホルダーを早期から想定して巻き込み、緊密にコミュニケーションをとって研究開発を進めたことが、迅速な成果に結実したと考えられる。

２．５．２　間接作用型医療機器とその評価

２．５．２－１手術用ナビゲーション装置

（1）機器の概要

手術用ナビゲーション装置は術者の操作部位や手術機器の先端部位（一般ナビゲーションの車の位置に相当）を CT や MRI の医用画像（地図に相当）上に表示する装置である。1990 年代日本人研究者である Watanabe（現自治医科大学教授）らがアームについた先端部の位置を示す機械式（Neuronavigator, 瑞穂医科工業）[1]、そして Kato（現近畿大学教授）らが磁気式（CANS navigatior,、島津製作所）[2]を開発し

ナビゲーション装置開発を先導したが、現在の主流は赤外線の反射で位置を同定する方式（Polaris, Northern digital 社）が主流である。精度がよく赤外線の反射球がついたアダプタをつければどんな装置でもナビゲーションできる自由度の高いシステムである（図 2.5.2-1）。これら画像誘導手術は脳神経外科だけでなく、耳鼻科を含めた頭頸部外科、整形外科そして腹部外科や血管外科等、他の外科分野でも広がりを見せている。

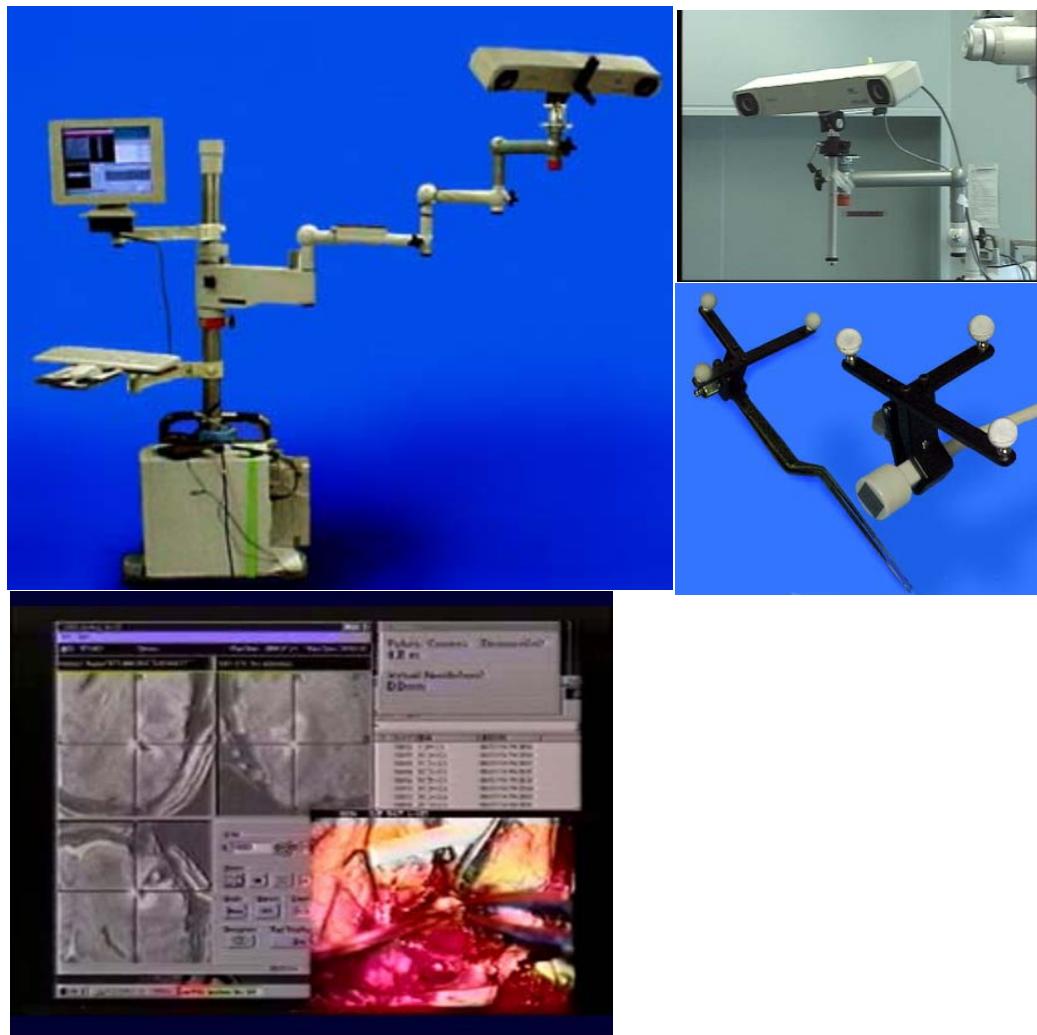



図 2.5.2-1 手術用ナビゲーション装置（東京女子医科大学）[3]

左上　装置全体　右上　赤外線放射し位置を同定する部分　右下　反射球をとりつけた術具

左下　術具の先端位置が MRI 上の十字の中心で示される

（2）ランダム化臨床研究

確かに様々な誤差は存在する。しかし、進むべき方向や凡その現在位置を示し、術者の考えにある意味"自信を与え"、大きな位置認識の誤りを予防する本装置について、その有用性を疑う医師は極めて少ないと考えられる。一方これを科学的に検証するため、ドイツの Willems らがランダム化研究を計画した[4]。悪性脳腫瘍摘出術を対象とし、ナビゲーションを使用する群（SN 群）と使用しない群（SS 群）をランダムに割りつけて治療成績を検討する前向き研究である。SN 群に 22 例、SS 群に 23 例が割りつけられ、SN 群は有意に準備時間が長かった（26 分 vs. 12 分）、手術時間では群間差を認めなかった。驚くべきことに、残

存腫瘍の量はSN群とSS群で5%の違いで有意差なかった。また、両群の生存期間を比較したところ、逆にSN群で有意に短かったという(5.6ヶ月 vs. 9ヶ月)。また術後の生活の質(QOL)も両群間で差がなかった。データをそのまま読むと、ナビゲーションは時間がかかり彼らは結論としてナビゲーションを通常使用する理論的根拠がないとしている。データをそのまま読むとナビゲーションによって、時間がかかり摘出率は変わらず、QOLは変わらず、一方生存期間が短かったとなるので、この結論は当然である。

(3)評価のpitfallと対策

本研究の結果は、医療機器の方法を適切に選択しなかったー間接作用型の医療機器を直接作用型の医療機器と同等に評価したーことによる評価法のpitfallだと思われる。ナビゲーション自体は、当然直接治療効果を及ぼす医療機器ではない。術者の手技に影響するかもしれない術具の位置情報とくに腫瘍との位置関係の情報を提示する装置である。しかし今回の研究のendopoint (評価項目)は、ナビゲーション機器自体が摘出するのではないにもかかわらず、手術摘出が最も大きな影響を及ぼす、生存期間や QOLを用いている。

次の論点として、生存期間や QOL は手術摘出の結果でナビゲーションの直接結果でないとしても、摘出率はナビゲーションによって直接向上が見込まれる評価項目である。しかし、今回これでも差が出なかった。この理由として、"導入バイアス"があると思われる。外科医は(ナビゲーションなしで)日々リスク少なく摘出率を向上させることに努力しており最高度のプラトーレベルに達している。一方、ナビゲーションの使用は新規技術であるため精度含めてその特性を知り最大限に利用できるようになるまでに十分な経験が必要である。すなわち研究は、旧来の最高技術と新規の未成熟技術との比較となる可能性が高い。このように間接作用型の新規医療機器の導入期に従来技術と差異がでないことは、Chanらの3次元内視鏡に関する研究でも示されている。従来の2次元内視鏡を用いた手技とperfomanceに差がなかったというのである[5)]。

では間接作用型新規医療機器はどのように評価すべきであろうか。Willemsらと Chanらの研究にあるように、使用者の感想である。ナビゲーションでは、とても有用と有用という感想が 78%で有用でない(disadvantage)は0%であった。3次元内視鏡でも約2/3の外科医は深さの認知が改善したと感じていた。日本では、主観的な評価は客観的評価に比較して劣るとする傾向が強い。しかし、間接作用型ではできるだけバイアスを排除するアンケート方法を用いれば、使用医師の感想は十分評価に用いることができる項目である。

2.5.3 評価方法の提案 直接作用型か間接作用型か

人(術者)が介在して人が主な作用を及ぼす医療機器の研究では機器自体の効果が現れにくい。その場合従来どおりの方法(実例では全生存期間)では効果の抽出は困難であり、機器が担当している直接的で適切な評価項目を選定する必要がある。加えて、このように間接的に治療や診断をサポートする機器(間接作用型)は、みんなの意見(使用する医師)の意見集約や感想が意外と正しい可能性が高い。例えば現在外科医が有用性を疑わない手術用顕微鏡もランダム化研究によって有用性が示されたのではなく、現場の意見から普及し約10年以上かけて徐々に肉眼的手術に置き換わったのである。

一方ステントや迷走神経刺激装置のような機器自体が生体作用の主な役割を果たすものにおいては（直接作用型）は、治療の結果をエンドポイントとする非常によくデザインされたランダム化研究が必要となろう。ただし術者の手技が治療成否に関するバイアスは大きく、試験前の術者トレーニング実施やランダム化の層別因子の調整で極力そのバイアスを小さくする努力が必要である。

【参考資料】

1) Watanabe E., Mayanagi Y., Kosugi Y., Manaka S., Takakura K. Open surgery assisted by the neuronavigator, a stereotactic, articulated, sensitive arm: *Neurosurgery*, 1991, 28, 792-9; discussion 799-800.

2) Kato A., Yoshimine T., Hayakawa T., Tomita Y., Ikeda T., Mitomo M., Harada K., Mogami H. A f rameless, armless navigational system for computer-assisted neurosurgery. Technical note: *Journal of Neurosurgery*, 1991, 74, 845-9.

3) Muragaki Y., Iseki H., Maruyama T., Kawamata T., Yamane F., Nakamura R., Kubo O., Takakura K., Hori T. Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery: *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 98, 67-75.

4) Willems P.W., Taphoorn M.J., Burger H., Berkelbach van der Sprenkel J.W., Tulleken C.A. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: a randomized controlled trial: *J Neurosurg*, 2006, 104, 360-8.

5) Chan A.C., Chung S.C., Yim A.P., Lau J.Y., Ng E.K., Li A.K. Comparison of two-dimensional vs three-dimensional camera systems in laparoscopic surgery: *Surg Endosc*, 1997, 11, 438-40.

２．５．４ コンビネーション製品

コンビネーション製品は、薬剤溶出ステント、ステロイドコート電極ペーシングリード、プレフィルドシリンジなどに代表されるような「医療機器」と「医薬品」や、「医療機器」と「医薬品」と「生物学的製剤」などと、2つ以上の要素が組み合わさった製品である。世界的に統一された定義はないが、欧米では表 2.5.4-1 に示すような定義があり、わが国でもこれらとほぼ同様な定義に基づく規制の運用が行われている。[1)]

表 2.5.4-1 欧米におけるコンビネーション製品の定義

米国 FDA 21CFR3.2(e)
➢ **2つ以上の規制の異なる構成の製品** ➢ **医薬品と医療機器などの2つ以上の製品が一緒にパッケージされている製品** ➢ **医薬品、医療機器、生物製剤の製品で個別にパッケージされていて、それぞれを一緒に使用することを意図した製品** ➢ **研究用の医薬品、医療機器、生物製剤の製品で個別にパッケージされていて、それぞれを一緒に使用することを意図した製品**

欧州 MEDDEV 2.1/3 rev3
➢ **医薬品投与をする医療機器 （医療機器規制 or 医薬品規制）** ➢ **医薬品と医療機器が一体となった使い捨て医療機器** ➢ **製薬成分を含む医療機器** ➢ **ヒト血液由来成分を含む医療機器**

コンビネーション製品は、2つ以上の規制にまたがっているが、承認審査においては、医療機器か医薬品のどちらの規制が適用される。この判断は、“Primary Mode of Action”(主な作用機序)に基づいて行われ、その製品の作用機序が物理的なものによるか、薬理薬効的なものによるかによって、どちらの規制を適用するかが決定される。例えば、骨セメントの例を図 2.5.4-1 に示した。単なる骨セメントは医療機器であるが、抗生物質を含む骨セメントについては、その作用機序が主たる作用なのか、補助的な作用なのかによって医療機器または医薬品として取り扱われる。このような場合、どちらの範疇とするか判断に迷うことがあり、規制当局の考え方との整合に労力を要することもある。

医療機器か医薬品かの判断結果によっては、開発から申請までのデータ収集、期間、費用が大きく異なることから、判断に迷う場合には、開発前段階で後述する対面助言制度などを活用して、規制当局に確認しておくことや、欧米での事例を研究しておく必要がある。

今後の医療技術の進歩に伴い、再生医療製品など、製品の複雑化や規制の判断が難しい境界領域の製品が出てくることから、規制が開発の律速になることが十分予想される。

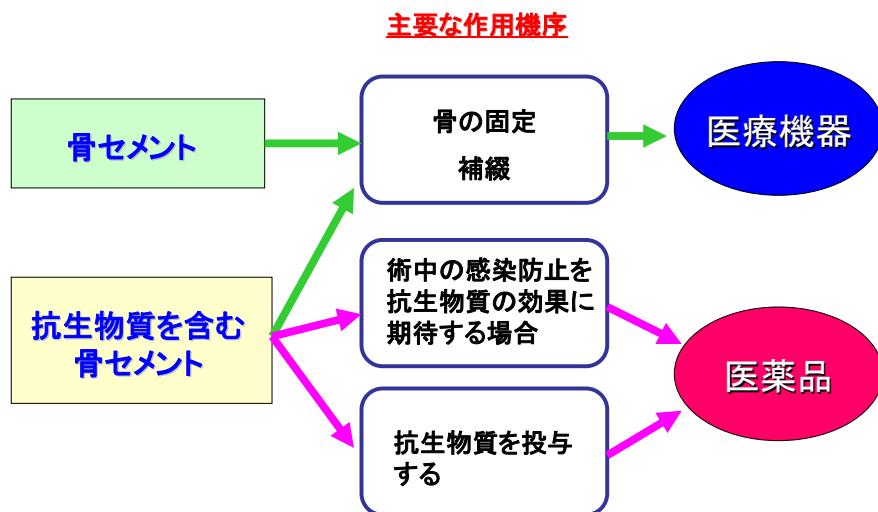



図 2.5.4-1 規制分類の判断事例

(1)欧米のコンビネーション製品規制

欧米では、2000 年頃よりコンビネーション製品に関する指針が発行され、定義づけや、審査体制も整備されてきている。

1)米国

2002 年 12 月 FDA は、コンビネーション製品に係る問題解決と審査の迅速化推進を目的として、OCP (Office of Combination Products)[2)]を設立した。ここでの、業務は、製品規制明確にするためのガイダンスと規制の開発や製品審査・数・審査期間などの年度報告があるが、分類が不明確な申請を受けてから 60 日以内に所轄審査機関(CDRH,CDER,CBER)を判断する業務も担っている。

2)欧州

2001 年 7 月にコンビネーション製品に係るガイダンス(MEDDEV2.1/3 rev2)が発行された。その後 2010 年 3 月に内容修正が行われ、MEDDEV2.1/3rev3[3)]が発行された。

MEDDEV2.1/3rev3 では、医療機器や医薬品の定義とそれらに分類される製品事例に加え、表 2.5.4-2 に示すコンビネーション製品の事例が記載されている。

表 2.5.4-2 欧州におけるコンビネーション製品分類事例（MEDDEV2.1/3rev3 より）

分 類	適用規制	事 例	備 考
薬剤デリバリー製品	医薬品	・プレフィルドシリンジ ・医薬品を含む噴霧スプレー ・特定の医薬品が充填された吸入器 ・経皮薬剤デリバリーパッチ ・医薬品の放出を目的とした高分子マトリクスに医薬品を含んだ埋め込み物（例えば、骨の感染を治療するための抗生剤を含むプラスチックビーズ、骨の周辺に骨誘導蛋白を放出するためのマトリックス） ・医薬品と組み合わせるディスポーザブルイオントフォレシス機器	医療機器と医薬品が一体になったディスポーザブル製品
	医療機器	・薬剤デリバリーポンプ ・埋込型注入ポンプ ・イオントフォレシスデバイス ・ネブライザー ・シリンジ、ジェットインジェクター ・ポートシステム	医薬品を投与するための医療機器
医薬品を含む医療機器	医療機器	・ヘパリンや抗生剤をコートしたカテーテル ・抗生剤を含む骨セメント ・補助的な作用をする医薬品を含んだ根管充填物 ・局所麻酔薬を含むソフトティッシュ充填物 ・骨欠損充填物 ・殺精子剤をコートしたコンドーム ・ステロイドコート電極 ・抗菌剤を含む創傷被覆、手術またはバリアドレープ ・銅や銀を含む子宮内避妊具 ・薬剤溶出ステント	医薬品が医療機器の作用に補助的に作用しているもの

（2）事例：薬剤溶出ステント（DES：Drug Eluting Stent）

狭心症や心筋梗塞の治療に用いられる DES は、ベアメタルステントに再狭窄を防止する薬剤を塗布したデバイスである。ステントの構造例を図 2.5.4-2 に示す。ステンレス製のステント表面に塗布された生分解性ポリマーに混入されたリスム系薬剤が、血管壁に接することで数十日かけて薬剤がゆっくりと血管壁内に放出される。通常、再狭窄防止の薬剤には、抗生物質であるシロリムス系や抗がん剤であるパクリタキセル系の薬剤が使用されている。

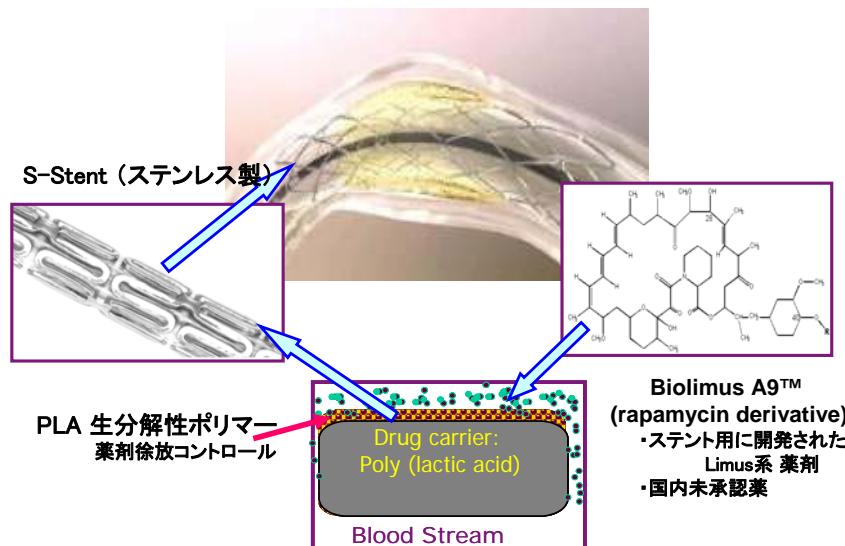



図 2.5.4-2　DES の説明図

この DES の規制分類であるが、わが国を含む各国の規制当局においては、医療機器に分類されている。これは、DES の主要機能は、ステントとしての血管狭窄部の再狭窄防止機能が主作用で、薬の作用は副次的と判断されているためである。

このように DES は、医療機器の規制が適用されたのであるが、わが国の開発事例では、図 2.5.4-3 に示したように、医療機器の性能評価はもちろんのこと、医薬品としての安全性についてもデータを取得して申請を実施している。なお、開発にあたり、PMDA の対面助言制度を活用し、規制当局との意見交換を実施し、後戻りのない開発を行った。

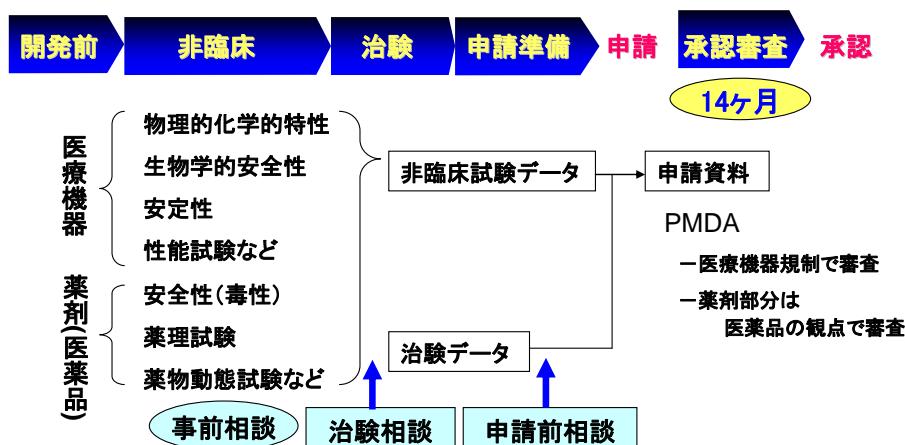



図 2.5.4-3　DES の承認までのプロセス

【参考資料】
1）名倉裕晶　Combination Products の現状、Pharm Tech Japan、Vol.27,No.5(2011)PP45-49
2）http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/OfficeofScienceandHealthCoordination/ucm2018184.htm
3）http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_1_3_rev_3-12_2009_en.pdf

2．6　PMDAの相談業務

PMDA では、開発者の求めに応じて、医療機器・医薬品開発を開始する前から治験、申請に至る各プロセスで、規制当局からのアドバイスを受けることができる有償の相談業務を行っている。

医療機器開発では、次にあげるような十数件の相談業務がある。「医療機器開発前相談：開発予定または開発途中の品目に対して、申請までにどのような試験が必要か治験の要否などについてアドバイスを受ける」、「医療機器品質相談：医療機器の仕様、安定性等の品質に関してアドバイスを受ける」、「医療機器探索的治験相談：非臨床試験、類似の医療機器の臨床試験の試験成績等を基に、探索的治験の実施についてアドバイスを受ける」などである。

また、2011 年 7 月から新たな相談業務である「薬事戦略相談」を開始した。これは、日本発の革新的医薬品・医療機器の創出に向け、研究開発に取り組んでいる大学・研究機関、ベンチャー企業等に対し、開発初期段階から医療機器、体外診断薬の承認に向けて、必要な試験・治験計画等に関する的確なアドバイスを受けることができる制度である。これは、主として薬事申請を含む開発に不慣れな大学・研究機関、ベンチャー企業を対象としており、1 相談あたりの手数料を、一般企業の手数料の 1/10 として、相談を受けやすくしている。

３．販売後のレギュラトリーサイエンス

前項において、医療機器レギュラトリーサイエンスでは、医療機器開発が主として臨床現場で行われ、継続的な改良改善を前提としていること、術者による操作方法の習得が成績に大きく影響すること、そして機器やリスク分類毎に異なる承認・認証基準があるなどの医薬品とは異なる医療機器の特性を考慮して実施する必要があることを述べるとともに、医療を受けるヒト、医療を提供するヒトに対し、リスク・ベネフィットを論理的に説明できなければならないことを述べた。

医療機器の認証・承認は、想定される使用範囲に基づく非臨床試験や、定められたプロトコールによって限られた症例で実施された臨床試験によって得られた安全性・有効性を証明するデータをもとに下されるものである。しかし、販売後に、多数の医療従事者や多数の患者に対して診断治療が行われたときに、予測し得なかった使い方がされたり、不具合が生じたりすることが考えられる。

繰り返しになるが、医療機器は、臨床現場での使用を通じて、有効性・安全性が向上し、改良改善を繰り返すことにより漸進して行くものである。

医療機器の進歩には、機器に一定の有効性・安全性を確保し、より早く医療機器を現場に提供した上で、的確な市販後調査を実施することが求められる。そして、製品やその使用にフィードバックを行いながら改良・改善を繰り返し、医療機器、医療技術の有効性・安全性を漸進していくことが必要である。これが、医療技術を提供する“道具”としての医療機器に求められるものであるといえる。

的確な「機器トレーニング」、「販売後の安全管理と調査」は安全性、有効性を補完する重要な“評価要素”として位置付けられる。本項では、販売後の医療機器の有効性と安全性の確保と医療機器の改良改善に向けた的確な情報に関して述べる。

３．１　トレーニング

医療機器における医療上の有効性とは、意図された使用条件の下、医療従事者が適切に使用し、意図された医療機器の性能が十分に発揮される場合に実現されるものである。

その有効性・安全性を確保するには、機器そのものの持つ性能、機能だけでなく、その使用において、使用者に一定の使用技術が必要となり、使用する医療施設には一定の使用する為の環境が必要である。

医療機器販売企業は、当該医療機器が適正に使用されるために第一義的責任を負っている。このため企業には、医療従事者に対して取り扱い上の技術や手技といったテクニックなどを講習会等を通じて情報提供すると共に、実施トレーニングを行って適正な使用やテクニック向上に貢献することが求められる。

一方、医療従事者は、添付文書等の情報に基づいて医療機器を適正に使用しなければならない。また、医療機器の取り扱いについて自らがトレーニングを行うほかに、必要に応じて医療機器企業が実施する適正使用のためのトレーニングを受ける必要がある。

特にリスクの高い治療装置にあっては、承認条件に医師へのトレーニングが義務付けられている。これに該当する治療機器には、「補助人工心臓」、「脳動脈瘤コイル」、「頚動脈ステント」、「眼内ドレーン」、「塞栓除去用カテーテル」や「手術ロボット」などがある。これらの医療機器に対しては、個々に「適正使用

について」との通知[1]が出されており、この通知には、承認条件に「本品を用いた治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。」と記載されている。また、これらの医療機器の添付文書に「本品の取扱い及び本品を用いた手技について実施基準を満たし、かつトレーニングを受講終了した医師のみが使用すること」[1]と記載されているものもある。

医療従事者においては、例えばステントグラフトについて、日本脈管学会や日本胸部外科学会など関連 10 学会で構成される「日本ステントグラフト実施基準管理委員会」を設立し、「腹部大動脈瘤ステントグラフト実施基準」や「胸部大動脈瘤ステントグラフト実施基準」を設け、その実施医、指導医および実施施設に関する基準審査を実施するほかに、追跡調査を実施し、安全な手技や製品の普及に努めている。

また、企業も講習会の開催に加え、自社内にトレーニング施設を設け、シミュレーターなどを用いるなど、実際の医療機器を用いたトレーニングプログラムを提供し、医療機器使用者の習熟度確保も含め、適正使用の普及に努めている。

3．2　販売後の安全管理と調査

医療機器は医療現場で様々な医療従事者により様々な患者に使われていることから、想定外の不具合が発生することもある。従って企業には販売後に漏れのない安全性情報の収集とその情報に対する速やかな安全対策を検討・実施し、そしてその対策情報を医療従事者に周知徹底することが求められる。さらに、企業には販売後に得られた情報を改良・改善に生かして、さらに安全性と有効性が高い医療機器の進化へと結びつけることも求められる。

販売後の安全管理は、GVP（製造販売後安全管理の基準：Good Vigilance Practice）[2]に則って実施される。GVP では、医療機器を製造販売した後に、安全管理情報（医療機器の品質・有効性及び安全性に関する事項、その他医療機器の適正な使用のために必要な情報）を収集、検討して、必要な安全確保措置を講じるために必要なシステム（仕組み・ルール）の構築を要求している。GVP での要求事項は、製造販売業の許可の種類（第一種・第二種・第三種）により異なり、高度管理医療機器（クラスⅢ、Ⅳ）を扱う第一種製造販売業が最も厳しく、管理医療機器（クラスⅡ）を扱う第二種や一般医療機器（クラスⅠ）を扱う第三種では除外される規定がいくつか出てくる。

販売後の使用成績調査や製造販売後臨床試験は、GPSP 省令（医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令：Good Post-marketing Study Practice）[3]に則って実施される。

これらの調査は、実施計画書に則って実施されるが、その主な項目には、品質に関する情報、有効性に関する情報、安全性に関する情報（副作用報告書等）、適正な使用（使用施設要件、機器トレーニング等）に関する情報などがある。

これらの情報は、科学的に分析され、そのフィードバックにより、安全管理、安全確保の措置が講じられる。また、改良・改善及び必要なシステム構築等を通じて医療機器の安全性、有効性の改良・改善に寄与している。

【参考資料】

1)厚生労働省通達　医政経発 0430 第 1 号　平成 22 年 4 月 30 日

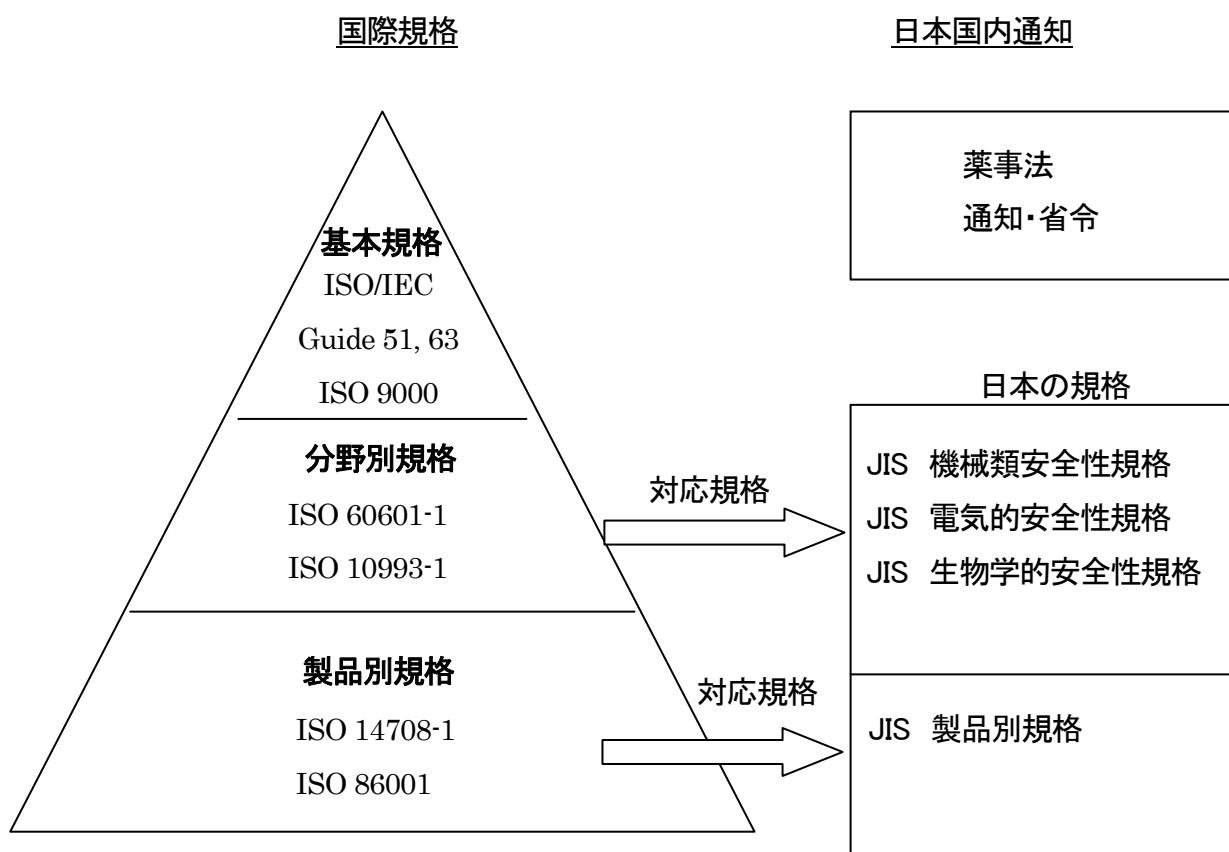
2)厚生労働省令第 135 号　平成 16 年 9 月 22 日

3)厚生労働省令第 38 号　平成 17 年 3 月 23 日

4. 医療機器に係わる法令と規格

これまで述べてきたように、医療機器はその潜在的なリスクや新規性により、各国(地域)毎に規定された承認や届出が必要とされている。本来『規格』というものは任意のものであるが、医療機器の承認や届出においては実質的には必須となっている場合も多く、また規格への適合を証明することにより、機器の性能、有効性や安全性を効率的に担保出きる場合も多い。

4.1 安全規格の体系

一般に国際規格は以下に示すような体系となっており、基本規格を頂点に、機械的安全規格、電気的安全規格、および生物学的安全規格などに代表される分野別規格や、製品個別に規定された製品別規格までの構成となっている。国際規格の代表としては、ISO や IEC が有名であり、これら国際規格を各国(地域)の規格に展開している場合が多い。たとえば日本の場合は、JIS規格がこれに該当する。

4.2 参照通知及び規格の詳細

以下に日本におけるいくつかの関連通知と、医療機器の開発・製造において関連の深い各種規格を例示する。ここに例示した通知や規格は、医療機器に関連した全てを網羅したものでは無いので、必要に応じて各種データベースや規制当局のホームページなどで関連する通知や規格を検索することが必要である。また国によっては(たとえば中国)、ISO や IEC の国際規格とは異なる独自の規格を制定してい

る場合もあり、また規格とは別に通知などで具体的な方法を規定しているケースもあるので、十分に留意して調査すること。

また規格は時々刻々と更新されているため、常に最新版を参照することが必要である。

4．2．1　日本国内通知類

1. 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
2. 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No.19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究『医療用具の製造（輸入）承認申請書における原材料記載について』の報告書の送付について
3. 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
4. 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No.36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」
5. 「生物由来原料基準を定める件」（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）
6. JIS T 0993-1:2012　医療機器の生物学的評価　―　第 1 部:リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験方法
7. 「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 37 号）
8. 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 36 号）
9. 「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 135 号）
10. 「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 136 号）
11. 「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）
12. 「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 38 号）
13. 平成 20 年 8 月 4 日付け薬食機発第 0804001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲等について」
14. 平成 19 年 3 月 30 日付け医政指発第 0330001 号厚生労働省医政局指導課長通知及び医政研発第 0330018 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「医療機器に係る安全管理のための体制確保に係る運用上の留意点について」
15. 平成 18 年 3 月 31 日付け薬食機発第 0331006 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて」

４．２．２　国際規格

（1）基本規格(安全原則、品質管理)

１. ISO/IEC　Guide　51 :1999, Safety aspects – Guidelines for their inclusion in standards

２. ISO/IEC　Guide　63:1999,　Guide to the development and inclusion of safety aspects in International Standards for medical devices

（2）分野別規格

１）品質管理

１. ISO　9000:2000,　Quality management system – Fundamentals and vocabulary

２. ISO　9001:2000,　Quality management system – Requirements

３. ISO　9004:2000,　Quality management system– Guidelines for performance　improvements

４. ISO　13485:2003.　Medical　devices‐Quality　management　system‐Requirements　for　regulatory purposes

５. ISO 13448:1996. Quality system‐Medical devices‐Particular requirements for the application of ISO 9002

６. ISO 14971: 2007. Medical devices‐Application of risk management to medical devices

２）機械的安全性

機械的安全性は，医療機器審査の基本通知（薬食機発　0216001「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」平成 17 年 2 月 16 日）において電気的安全性、生物学的安全性などと並ぶ 4 つの大きな安全性の柱とされている。医用電気機器の安全性規格 IEC60601-1 では1つの章（9章）をあててこれを扱っている。

一方，国際規格の世界では、機械安全は一つの大きな体系を形成する一大規格群となっている。医療機器の中には機械に分類されるものも含まれることから、機械安全規格の概略を説明しておく。

機械安全の規格体系では、A規格ーC規格に分類され、階層間の関係は厳密に区別されている。ちょうど IEC60601-1 体系における、IEC60601-1、 -1-x, -2-x の関係に近い。

A規格：

ISO 12100-1、 12100-2、（設計のための基本概念） 14121（リスクマネジメントの原則）

ここでは、機械の定義、設計のための基本的な概念と要求、技術のあり方、リスクマネジメントの方法が導入されている。翻訳 JIS として JIS B9700-x、 B9702 がある。

B 規格：

ISO　13849-1（制御システムの安全関連部）、 IEC61508-x（電気・電子・プログラマブル電子安全関連系の機能安全）など。

ここでは、安全関連の要素技術、PL (performance level)、 SIL (Safety integrity level)などの指標の定義、非常停止、インターロックなど共通的な要素技術が規定されている．翻訳 JIS は JIS B97xx 番台，JIS C0508-x となっているが，ISO/IEC ではここ 10 年の間に大幅に内容を改定しており，翻訳 JIS が追いつ

いていないものもある.

C 規格:

ISO 12018-1(産業環境用ロボットの安全要求事項)など個別の装置群に関する具体的な安全要求事項が規定されている。

IEC60601-1 の機械的安全性の項目(9 章)と機械安全規格は、重複するが後者はより詳細で厳密な内容となっている。そこで機械安全規格に適合すれば、IEC60601-1 の 9 章には(おおむね)適合する。しかし、機械安全規格と医療機器の安全規格ではいくつかの大きな相違点がある。以下に代表的なものを示す。

1) リスクマネジメントの考え方。医療機器における ISO14971 に対応する機械規格のリスクマネジメント規格 ISO14121 では、「残留リスクが低減目標を達成できない＝受容できない残留リスクがある場合は、安全と言えない＝許されない」のである。それに対し、ISO14971 の 6.5 節「リスク／効用分析」では医学的効用が残留リスクを上回る場合は許容される。例えば X 線撮影は ISO14971 では受容されるが、ISO14121 の流儀では受容できない。(6.5 節は都合良く適用してはならない。診断や治療に役立たない放射線もれがある医療機器は当然受容できない。)

2) 機械安全では、「安全関連系が正しく機能することを前提とすること」を機能安全(functional safety [IEC61508-4])と称して、プログラム的に制御される系の安全性を定義している。IEC61508 シリーズは機能安全の指標化を含む膨大で難解な規格となっている。IEC60601-1 体系には機能安全は導入されていないが、2005 年の第 3 版で基本性能(essential performance, EP)が導入された。医用電気機器が正しく機能しないと安全でなくなる場合、その機能は EP である。EP は機能安全を暗に包含するといえる。

＜機械安全体系と医療機器安全体系の関係＞

これまで、医療機器と汎用機械は別個の規格体系、別個の規制体系の元におかれてきた。伝統的な医療機器は伝統的な汎用機械とは違っていた。ところが、手術ロボットのように汎用機械と同一の技術を使う医療機器も出現している。

そして EU では 2006 年に機械指令(Machine Directive)を改定して、それまでは適用外としてきた(機械の定義に合致する)医療機器にも機械指令を適用することとした(Directive 2006/42/EC)。適用範囲はまだ限定的であり影響は少ないが、拡大される可能性がある。一方、医療機器側でも IEC60601-1 を所掌する IEC TC62 が、その範囲を医用電気機器からヘルスケア電気機器に拡大しようとするなど、両者の境界は曖昧になってきた。機械安全体系は欧州が世界に対して強みを持つ分野であり、機械安全体系の他分野への拡大を狙う意図は理解できる。また規格利用者の立場では、似て非なる規格体系が 2 つ存在することは、医療と非医療のいずれにも利用可能な装置の場合に、規格認証を受ける際に 2 倍のコストをかけねばならないことを意味しており、不合理である。今後両者の統合が図られる可能性があることを念頭におくべきである。

【参考資料】

向殿政男, 安全の国際規格 / 安全設計の基本概念. 2007; ISBN 978-4-542-40405-2, 日本規格

協会)

3)電気的安全性

1. JIS T0601-1:2012. 医用電気機器-第 1 部:基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項(IEC 60601-1:2005)
2. JIS T0601-1-1:2005. 医用電気機器-第1部:安全に関する一般的要求事項-第1節:副通則-医用電気システムの安全要求事項(IEC 60601-1-1:2000)
3. JIS T0601-1-2:2012. 医用電気機器-第 1-2 部:安全に関する一般的要求事項-電磁両立性-要求事項及び試験(IEC 60601-1-2:2001 + A1:2004)
4. IEC 60300-3-2. Dependability management-Part 3-2: Application guide-Collection of essential performance
5. IEC 60601-1:2005. Medical electrical equipment-Part 1: General requirements for basic safety and essential performance
6. IEC 60601-1-2:2007. Medical electrical equipment-Part 1-2: General requirements for safety-Collateral standard: Electromagnetic compatibility-Requirements and tests
7. IEC 60601-1-4:1996. Medical electrical equipment-Part 1-4: General requirements for safety-Collateral standard: Programmable electrical medical systems
8. IEC 60601-1-6. Medical electrical equipment-Part 1: General requirement for safety-Collateral standard: Usability
9. IEC 60601-1-8. Medical electrical equipment-Part 1-8: General requirement for safety-Collateral standard: Alarms
10. IEC 60601-2-46:1998. Medical electrical equipment-Part 2-46: Particular requirements for the safety of operating tables
11. IEC-CISPR-11. Industrial scientific and medical (ISM) radio-frequency equipment-Electromagnetic disturbance characteristics-Limits and methods of measurement
12. IEC/TR60878. Graphical symbols for electrical equipment in medical practice

4)生物学的安全性

1. 平成 17 年 3 月 30 日付け薬食監麻第 033001 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「薬事法及び採決及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」(第四章 第 4 滅菌バリデーション基準)
2. ISO 10993-1:2009. Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
3. ISO 10993-2:2006. Biological evaluation of medical devices-Part 2: Animal welfare requirements
4. ISO 10993-3:2003. Biological evaluation of medical devices-Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity
5. ISO 10993-4:2002. Biological evaluation of medical devices-Part 4: Selection of tests for

interaction with blood
6. ISO 10993-5:2009. Biological evaluation of medical devices-Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
7. ISO 10993-6:2007. Biological evaluation of medical devices-Part 6: Tests for local effects after implantation
8. ISO 10993-7:2008. Biological evaluation of medical devices-Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
9. ISO 10993-9:2009. Biological evaluation of medical devices-Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
10. ISO 10993-10:2010. Biological evaluation of medical devices-Part 10: Tests for irritation and skin sensitization
11. ISO 10993-11:2006. Biological evaluation of medical devices-Part 11: Tests for systemic toxicity
12. ISO 10993-12:2007. Biological evaluation of medical devices-Part 12: Sample preparation and reference materials
13. ISO 10993-13:2010. Biological evaluation of medical devices-Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
14. ISO 10993-14:2001. Biological evaluation of medical devices-Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
15. ISO 10993-15:2000. Biological evaluation of medical devices-Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
16. ISO 10993-16:2010. Biological evaluation of medical devices-Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
17. ISO 10993-17:2002. Biological evaluation of medical devices-Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
18. ISO 10993-18:2005. Biological evaluation of medical devices-Part 18: Chemical characterization of materials
19. ISO/TS 10993-19:2006. Biological evaluation of medical devices-Part 19
20. ISO/TS 10993-20:2006. Biological evaluation of medical devices-Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices

5)臨床試験

1. ISO 14155:2011.. Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice

6)生物由来関係

1. ISO 22442-1:2007. Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 1: Application of risk management
2. ISO 22442-2:2007. Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 2: Controls of sourcing, collection and handling

3. ISO 22442-3:2007. Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives – Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents

7）滅菌関係

1. ISO 11134 Sterilization of health care products-Requirements for validation and routine control-industrial moist heat sterilization
2. ISO 11135:1994. Medical devices; validation and routine control of ethylene oxide sterilization
3. ISO 11137:1995. Sterilization of health care products-Requirements for validation and routine control-Radiation sterilization
4. ISO 11737-1:1995. Sterilization of medical devices-Microbiological methods-Part 1: Estimation of population of microorganisms on products
5. ISO 13408 series, Aseptic proceeding of health care products
6. ISO 13638:1997. Sterilization of health care products-Requirements for Validation and routine control of moist heat sterilization in health care facilities
7. ISO 14160:1998. Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin -Validation and routine control of sterilization by liquid sterilants
8. ISO 14937. Sterilization of health care products-General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
9. ISO 17664. Sterilization of medical devices-Information to be provided by manufacturer for the processing of resterilizable medical devices
10. ISO/DIS 17665:2004. Sterilization of health care products-Moist heat-Development, Validation and routine control of a sterilization process for medical devices

8）ソフトウェア関係

1. IEC 62304:2006. Medical device software-Software lifecycle processes
2. CDRH US-FDA:2002. General principles of software validation: Final guidance for industry and FDA staff
3. CDRH US-FDA:1999. Guidance for Off-the Shelf software use in medical devices: Final

第4期 METIS　戦略会議「革新的医療機器とレギュラトリーサイエンス」 委員名簿

（2012 年 3 月現在、敬称略）

主査　　　佐久間　一郎（東京大学大学院　工学系研究科　教授）

副主査　　三澤　　裕（テルモ（株）薬事部　部長代理　兼　研究開発本部　開発戦略部）

学側委員　鎮西　清行（産業技術総合研究所　治療支援技術グループリーダー）

　　　　　鄭　　雄一（東京大学大学院　工学系研究科　教授）

　　　　　松岡　厚子（国立医薬品食品衛生研究所　医療機器部長）

　　　　　村垣　善浩（東京女子医科大学　生命医科学研究所　教授）

産側委員　志賀　明（オリンパスメディカルシステムズ（株）開発企画本部　薬事推進部長）

　　　　　塚本　忠博（日立アロカメディカル（株）営業統括本部）

　　　　　中崎　知道（アラガン・ジャパン（株）医療機器薬事本部長）

　　　　　森永　修平（日本光電工業（株）生体情報技術センター第1技術部長）

オブザーバー

厚生労働省　医政局　医療機器政策室

　　　　　　医薬食品局　医療機器審査管理室

経済産業省　商務情報政策局　医療・福祉機器産業室

文部科学省　研究振興局

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構　信頼性保証部